

Aus dem ROBERT-KOCH-INSTITUT, Berlin

(Leiter: Prof. Dr. G. Henneberg)

ÜBER HÄMAGGLUTINATIONSHEMMENDE MASERNANTIKÖRPER
BEI SCHWANGEREN UND NEUGEBORENEN
DIFFERENZIERUNG VON 7S- UND 19S-MASERNANTIKÖRPERN -

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

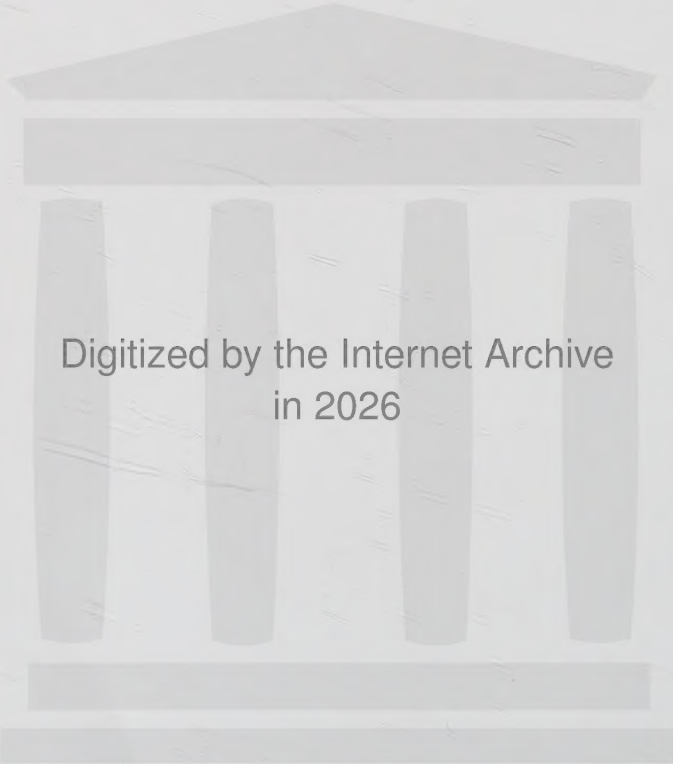
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

J. Kenneth Kwakye-Mafo

aus Awisa/Ghana

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem ROBERT-KOCH-INSTITUT, Berlin
(Leiter: Prof. Dr. G. Henneberg)

ÜBER HÄMAGGLUTINATIONSHEMMENDE MASERNANTIKÖRPER
BEI SCHWANGEREN UND NEUGEBORENEN
- DIFFERENZIERUNG VON 7S- UND 19S-MASERNANTIKÖRPERN -

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
J. Kenneth Kwakye-Maafu
Awisa/Ghana

Referent: Prof. Dr. med. K. E. Gillert

Korreferent: Prof. Dr. med. Leonore Ballowitz



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18. November 1971

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	S. 3
------------	------

I. Teil:

A Das Immunglobulinsystem	S. 9
1. Klassen und Allotypen der Immunglobuline	
Aufbau des Antikörpermoleküls	S. 9
2. Heterogenität der Antikörper	S. 12
3. Der Mechanismus der Antikörpersynthese	S. 12
B Der Schutz des Säuglings durch mütterliche Antikörper	S. 15
C Aufbau eines humoralen Infektionsschutzes im Säuglingsalter	S. 16

II. Teil:

Literatur zur Methodik	S. 19
A Masernantikörper und ihre Nachweisbarkeit	S. 19
B Das Verhältnis des Masernantikörpertiters der Mütter zu dem Antikörpertiter der Kinder	S. 20
C Differenzierung der 7S- und 19S-Antikörper mit dem Mercaptoäthanolverfahren	S. 21

III. Teil:

Material und Methodik	S. 22
A Voruntersuchung	S. 22
B Der Hämagglutinationshemmtest	S. 23
1. Reaktionskomponenten des Hämagglutinationshemmtestes	S. 23
2. Methode des Hämagglutinationshemmtestes	S. 25
C Das Mercaptoäthanolverfahren	S. 28

IV. Teil:

A Untersuchung der Seren	S. 29
Abschnitt 1:	
Abhängigkeit des kindlichen vom mütterlichen Masernantikörpertiter	S. 29
Abschnitt 2:	
Verlauf des Masernantikörpertiters während der Gravidität.	S. 29
Abschnitt 3:	
Vergleich des mütterlichen Masernantikörpertiters mit dem des Neugeborenen	S. 29
Abschnitt 4:	
Trennung von 19S- und 7S-Masernantikörpern	S. 30
B Ergebnisse	S. 31
1. Ergebnisse der Voruntersuchung	S. 31
2. Ergebnisse von Abschnitt 1	S. 31
3. Ergebnisse von Abschnitt 2	S. 35
4. Ergebnisse von Abschnitt 3	S. 41
5. Ergebnisse von Abschnitt 4	S. 46

V. Teil:

Diskussion	S. 51
Zusammenfassung	S. 69
Tabellen	S. 72
Verzeichnis der Abbildungen	S. 77
Literatur	S. 79
Lebenslauf	S. 105

Einleitung:

Masern sind eine hochinfektiöse exanthematische Viruserkrankung. In Europa und in Nordamerika, wo die meisten Infektionen während des Schulalters auftreten, wird die Erkrankung als harmlos angesehen. In der Bundesrepublik Deutschland z.B. liegt das Haupterkrankungsalter außerhalb des Alters besonderer Gefährdung, nämlich zwischen dem dritten und dem fünften Lebensjahr. Die Letalität liegt bei 1: 10.000 (HENNEBERG 77). Während die Letalität bei Masern in den ersten Lebensjahren relativ hoch ist, ist die Morbidität in diesem Zeitabschnitt sehr niedrig. Nach Schätzungen erkranken in der Bundesrepublik Deutschland jährlich 800.000 bis 1 Million Kinder an Masern (HENNEBERG 77).

Für die jungen Staaten ist das Problem der hohen kindlichen Mortalität eines der größten und kompliziertesten medizinischen Probleme. Dabei spielen die Masern eine nicht unbedeutende Rolle. In Nigeria (HENDRICKSE et al. 76) und in anderen tropischen Ländern liegt die Masern-Letalität bei 8 bis 15%. Diese hohe Sterblichkeit ist durch Unterernährung, Malaria, Tuberkulose, Pertussis und Gastroenteritis mitverursacht. In Chile sind die Masern Ursache von 50% der Todesfälle durch ansteckende Krankheiten bei Kindern im Alter von 1 bis 4 Jahren (REY et al. 132, RISTORI et al. 133). Die kindliche Mortalität bei Maserninfektion liegt in Nigeria bei 22% (MORLEY et al. 109). In Gambia beträgt die Mortalität der Masern bei Kindern unter 5 Jahren 21,62% (McGREGOR 104), in Ghana 7,2% (ASANTE 5).

In den jungen Staaten Afrikas, Asiens und Lateinamerikas liegt das Haupterkrankungsalter zwischen dem ersten und dem dritten Lebensjahr (also innerhalb des Alters besonderer Gefährdung). In Ghana z.B. liegt das Haupterkrankungsalter zwischen dem 15. und dem 18. Lebensmonat.

Wegen der durch sie verursachten hohen kindlichen Mortalität ist die Masernerkrankung in den Staaten Afrikas, Asiens und Lateinamerikas besonders gefürchtet.

Neben anderen Erkrankungen und der Unterernährung, die in diesen Nationen die hohe Letalität bei Masern noch begünstigen, spielen auch Ethnotherapie und Aberglaube in diesen Ländern eine bedeutende Rolle ¹⁾.

Erst seit 1954 weiß man Genaueres über das Masernvirus selbst, obwohl vieles über den klinischen Verlauf der Masern seit langem bekannt ist. Das Masernvirus wird in die Gruppe der Myxoviren (RNS-Viren) eingeordnet. Die Struktur des Virus ist ähnlich der anderer Myxoviren, z.B. der des Newcastle-Disease-virus, des Parainfluenza-Virus und des Mumps-Virus (WATERSON 154).

Die genaue Struktur ist durch die Filtrationsmethode (BLAKE und TRASK 19, BENYESCH et al. 16), durch die Ultrazentrifugiermethode (MUSSER und UNDERWOOD 113) und vor allem durch elektronenmikroskopische Untersuchungen (BAKER et al. 8) bestimmt worden. Die vollständigen Virusteilchen sind die Viria. Die Viria sind relativ labil. Sie zerfallen leicht spontan in Bruchstücke und kleinere Antigeneinheiten oder verlieren das Nukleokapsid (WATERSON et al. 155).

-
- 1) Zum Beispiel macht man in Ghana bei Kindern, die an Masern erkrankt sind, häufig einen Einlauf, um so das Exanthem aus dem Organismus zu vertreiben. Diese häufigen Einläufe führen oft zu Dehydratation und zur schweren Exsiccose. Das Kind mit Masern darf nicht gewaschen werden, wird aber dabei mit Salben aller Art eingerieben: eine andere Methode, das Exanthem zu bekämpfen. Dieses Verfahren soll oft zu Hyperpyrexia und zu Furunkulosis und manchmal sogar zu Osteomyelitis führen. In Gambia wird z.B. von dem Stamm Mandinka die Erkrankung als "fusiba" bezeichnet (McGREGOR 104): Man glaubt, daß die Erkrankung aus dem "Wind von Norden" kommt. Obwohl Masern in West-Afrika zu jeder Jahreszeit vorkommen, werden sie hauptsächlich während der Hamattan-Saison (Trockene Saison mit frischem Wind aus dem Norden, November bis April) beobachtet.

Ein Virion hat einen Durchmesser von 1000 Å bis 2500 Å und besteht aus einem zentralen Nukleokapsid und einer mit stachelartigen Fortsätzen versehenen Hülle. Das Nukleokapsid hat einen Durchmesser von 170 Å, besteht aus Nukleinsäuren und Proteinen und wird als das zentrale Nukleoprotein-Antigen bezeichnet. Es enthält die infektiösen Aktivitäten des Virions und ist gleichzeitig verantwortlich für die komplementbindende Aktivität des Virus. Die Hülle mit stachelartigen Fortsätzen besteht aus Proteinen, Lipoproteinen (WATERSON 154) und auch Kohlehydraten (NORBY 116, 117, 118). Die hämagglutinierende und hämolytische Aktivität des Virus ist in der mit stachelartigen Fortsätzen versehenen Hülle des Virus verankert (WATERSON et al. 155) Die Hämagglutinationsaktivität ist an Protein-, Lipoprotein- und kohlehydrathaltige Strukturen gebunden, was aus der Empfindlichkeit gegenüber Trypsin und Kaliumperjodat zu schließen ist (ENDERS-ROCKLE 54, NORBY 118, PERIÉS und CHANY 125). Nach Tween-Äther-Spaltung des Virus wird die Hämagglutinationsaktivität in der Wasserphase wiedergefunden. Die Hämagglutinationsaktivität geht dagegen sowohl bei Tween-Äther-Spaltung als auch bei Behandlung des Virus mit Trypsin verloren, was darauf hinweist, daß sie an Strukturen von Lipoidcharakter gebunden ist (NORBY 118). Der genaue Prozeß der Hämolyse ist nicht klar. Handelt es sich dabei um einen enzymatischen Prozeß oder um eine rein physikalische Eigenschaft des Lipoidproteins? Wahrscheinlich spielen sowohl enzymatische als auch physikalische Reaktionen eine Rolle. Diese Aktivitäten des Masernvirus, die Hämagglutination und die Hämolyse, sind aber trennbar, weil Hämolyse thermolabiler ist. Jedenfalls scheint die Hämagglutination eine wichtige Voraussetzung für die Hämolyse zu sein.

Während der Masernerkrankung tritt eine entscheidende Änderung im Immunitätszustand des Organismus ein. Darauf deuten klinische Beobachtungen hin, wie Verschlechterung der Lungentuberkulose während der Masernerkrankung (BECH 13) und eine Tuberkulin-Anergie

nach Maserninfektion oder nach einer Masernimpfung (BECH 13, MELLMAN et al. 105, SCHUBART 141). Eine "Masernanergie" zeigt sich dadurch, daß zur Zeit des Exanthemausbruchs die Tuberkulinreaktion wie auch die DICK-sche Reaktion für zwei bis drei Tage negativ werden können. SCHUBART (141) konnte den Einfluß von Masernantigen auf die Tuberkulinreaktion bei BCG-vorbehandelten Meerschweinchen nachweisen. Nach schweren Masernepidemien sind oft Fälle von Poliomyelitis aufgetreten (BLOCK und MASSRY 21). ARTENSTEIN und WEINSTEIN (4) haben über simultane Infektion von Masern und Windpocken berichtet.

Kennzeichnend für die Maserninfektion ist es, daß sie vorher bestehende Erkrankungen sowohl im negativen als auch im positiven Sinn beeinflussen kann. Bei Leukämien, bei Mukoviszidose und Letterer-Siwe-Krankheit wurden Riesenzellpneumonien beobachtet, die meistens zum Tode führten und oft ohne Exanthem verliefen (ENDERS 53, MITUS et al. 108). Die Antikörperbildung war dabei verzögert, abgeschwächt, oder sie blieb aus.

Diese besonderen Befunde werden folgendermaßen erklärt:

Das gesamte immunologisch kompetente System wird im Prodromalstadium der Masern und bei Ausbruch des Masernexanthems vom Krankheitsprozeß mitbetroffen. Es kommt zu einer auffälligen Ansammlung von Riesenzellen (HATHAWAY 72).

LORENZ und ROSSIPAL (103) haben Veränderungen des Serumeiweißes papier- und immunoelektrophoretisch an 19 Masernfällen erfaßt, indem sie eine Senkung des Albumins im Prodromalstadium und eine signifikante Senkung des Gammaglobulinspiegels bis zum 6. bis 7. Tag nach Auftreten des Exanthems konstatierten. Nach der Normalisierung des Serumeiweißbildes kommt es während einer Masernerkrankung zu einer überschießenden Vermehrung der Gammaglobuline, der ein sehr rasches Auftreten neutralisierender und komplementbindender Antikörper unmittelbar nach Schwinden des Exanthems entspricht.

Auf der anderen Seite kann eine Besserung oder Heilung einer bestehenden Nephrose nach einer Maserninfektion auftreten (HUTH 85, BLUMBERG und CASSADY 22). Ebenfalls tritt eine Besserung bei Asthma bronchiale und bei Ekzema infantum nach einer Maserninfektion auf (REGAN 131).

Nach HUTH (85) ist die klinische und pathophysiologische Ausheilung der Nephrose unter der Maserninfektion mit dem Masernexanthem gekoppelt. Die Entzündung der Haut während des Masernexanthems führt zur hochgradigen Aktivierung des retikulohistiocytären Systems. Das retikulohistiocytäre System ist imstande, lösliche Antigene und Immunkomplexe aufzunehmen. Diese Aktivierung des retikulohistiocytären Systems führt zur Antigen-Clearance von Masern-Immunkomplexen aus dem Blut (HUTH 85). Neben dieser spezifischen Antigen-Clearance besteht auch während des Masernexanthems eine unspezifische Immunkomplex-Clearance aus dem Blut in die Haut, die alle vorhandenen Immunkomplexe, u.a. auch die der Nephrose eliminiert. Die Speicherungsfunktion des retikulohistiocytären Systems für die Blutgefäße der menschlichen Haut wurde von LEWIS (101) untersucht. Auch im Abklingen der Entzündung ist sie mit einer erhöhten Permeabilität der Hautkapillaren verbunden, die somit eine wichtige Rolle bei der Lokalisation von pathogenen Agentien aus dem Blut übernehmen. Nach zahlreichen bei BURROWS (37) zusammengefaßten Untersuchungen lassen sich Proteine, Immunkomplexe, Antigene und kolloidale Substanzen aus dem Blutstrom im Fokus einer Entzündung lokalisieren und in gespeicherter Form zurückhalten.

Von den Komplikationen her, die im Zusammenhang mit der Maserninfektion auftreten können, und von den oben erwähnten Veränderungen der Immunitätslage des Organismus bei Maserninfektion her ergeben sich weitere Fragen auf immunologischem Gebiet. Wie wird ein Kind gegen Masern geschützt? Soll man bei Graviden gegen Masern impfen? Besteht eine Beziehung zwischen dem Fortschritt der Schwangerschaft und der Höhe des Masernantikörpertiters?

Bei fast allen Infektionskrankheiten ist die Mortalität in den letzten fünfzig Jahren schlagartig gesunken wie auch die Anfälligkeit und die Verbreitung. Die Masern bilden darin jedoch eine Ausnahme (WILSON 157). Mit Abfall der Masernmortalitätsrate zeigten sich z.B. in den letzten fünfzig Jahren in England und in Wales eine Verbreitung der Krankheit und eine erhöhte Anfälligkeit gegen Masern.

Bei zunehmender Anfälligkeit gegen Masern stellt sich die Frage, ob eine allgemeine Masernimpfung notwendig wäre. Eine Infektkette könnte nur durchbrochen werden, wenn die Anfälligkeit stark gesenkt werden könnte. Dazu wäre eine Impfung des größten Teils der Bevölkerung anzusetzen, da die Erkrankung hochinfektiös ist.

In diesem Zusammenhang war es die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, zu untersuchen, ob schon in den letzten vier Schwangerschaftsmonaten vom Titer der mütterlichen Antikörper auf die Höhe des Antikörpertiters im Nabelschnurserum geschlossen werden kann.

Die Bildung von Masernantikörpern ist wie die anderer spezifischer Antikörper ein wesentlicher Bestandteil der Reaktionen des Makroorganismus, die im allgemeinen als Abwehrleistung bezeichnet werden. Die Träger der Antikörper sind die Immunglobuline. Obwohl in den letzten zehn Jahren eine Reihe von Untersuchungen über Masernantikörper durchgeführt worden sind (RUCKLE und ROGERS 139, SMITH 142, BECH 11, BLACK 17, TOGO 150 und KAHLOW 88), ist über die genaue Verteilung der γ_G und γ_M -Globuline bei Masern in den Nabelschnurseren der Neugeborenen und in mütterlichen Seren sehr wenig bekannt. Die vorliegende Arbeit ist ein Versuch, die Beziehung zwischen dem Immunglobulingehalt im Serum der Neugeborenen und der Mütter aufzuklären.

Erster Teil

A Das Immunglobulinsystem

1. Klassen und Allotypen der Immunglobuline

Aufbau des Antikörperpermoleküls

Wir unterscheiden in der Hauptsache drei Immunglobuline: Die IgG- (γ_G - oder 7S-) Immunglobuline, die IgA- (γ_A - oder B_{2A} -) Immunglobuline und die IgM- (γ_M - oder 19S-) Immunglobuline $(10)^2$. Weitere Klassen von Immunglobulinen wurden kürzlich isoliert: IgD- (γ_D -) (138) und IgE-Immunglobuline (15). Aus den Arbeiten von PORTER et al. (59) und EDELMAN et al. (50) geht hervor, daß sich die Immunglobuline in verschiedene Untereinheiten aufgliedern lassen:

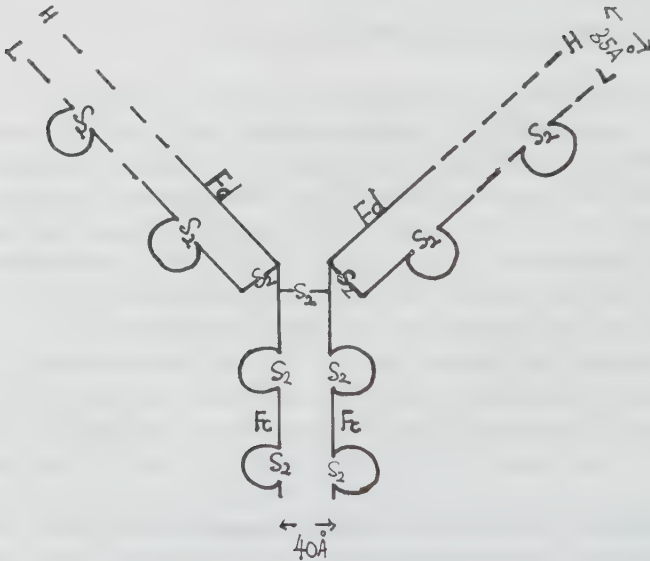
Die Hauptmenge der Immunglobuline gehört zu der Klasse, die als IgG- (γ_G -) Immunglobuline bezeichnet wird. Das γ_G -Immunglobulin hat ein Molekulargewicht von 150 000 - 160 000. Es besteht aus vier Poly-Peptidketten, die durch Disulfidbrücken (-S-S-) untereinander verbunden sind. Die γ_G -Globuline bestehen wie alle Immunglobuline aus 2L- und 2H-Ketten als Bausteinen. Die Struktur des γ_G -Immunglobulins ist in Abbildung 1 dargestellt.

Zwei schwere Poly-Peptidketten (H=heavy chains, H-Ketten) und zwei leichte Ketten (light chains, L-Ketten) sind durch Disulfidbindungen miteinander verbunden. Variable Teile der Ketten sind durch unterbrochene Linien dargestellt, konstante Teile durch ausgezogene Linien. Die Fd- und Fc-Teile der H-Ketten lassen sich durch Enzym-Einwirkung, z.B. durch Papain, voneinander trennen. Dabei bleiben die L-Ketten an die Fd-Teile gebunden. Das Bruchstück Fd+L-Kette wird Fab genannt.

2) Benennungen nach: "Committee on Nomenclature of Human Immunglobulins", Bull. WHO 30, 447-450 (1964)

Abb. 1

Struktur des γ_G -Antikörpermoleküls
(modifiziert nach PORTER, 129)



Dieses Modell ist durch chemische und enzymatische Methoden gewonnen worden. Durch elektronenoptische Aufnahmen von VALENTINE und GREENE (152) ließ sich eine Y-förmige Gestalt des γ_G -(IgG-) Moleküls zeigen, wobei die beiden Schenkel des Ypsilon den Fab-Fragmenten entsprechen. Die Fab-Fragmente sind frei schwenkbar und haben an beiden Schenkeln Haftstellen für die Bindung des Antigens. Die Haftstellen befinden sich an den Enden der Fab-Fragmente. Die H- und L-Ketten können voneinander nach Reduktion der Disulfidbrücken zu Sulfhydrylgruppen und nach Alkylierung der SH-Gruppen getrennt werden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sowohl die L- als auch die

H-Ketten an der Bildung der Haftstellen für die Bindung des Antigens beteiligt sind. Das Fc-Fragment hat keine solchen antigenbindenden Eigenschaften, es ist verantwortlich für die Bindung des Komplements und hat wahrscheinlich auch weitere Funktionen. Die Sedimentationskonstante (S_{20}) des IgG-Immunglobulins liegt zwischen 6,8 und 7,0; der Kohlehydratgehalt beträgt 3,1%. Das IgA-(γ_A -) Globulin hat ein Molekulargewicht von etwa 150 000, die Sedimentationskonstante (S_{20}) beträgt 7 (HEREMANS et al. 79). Der Gehalt an Kohlehydrat liegt mit 8,1% höher als beim γ_G -Globulin. Nach ihrer Funktion sollen die γ_A -Globuline hautsensibilisierende Antikörper sein. Sie zeigen jedoch auch andere Aktivitäten. Auf Schleimhäuten ausgeschiedene IgA-Moleküle besitzen ein sogenanntes Transportstück, das den im Serum befindlichen IgA-Molekülen fehlt. IgA-Moleküle können kein Komplement binden.

Die IgM-(γ_M -) Immunglobuline sind die kohlehydratreichsten. Ihr Kohlehydratgehalt beträgt 10,4%, die Sedimentationskonstante (S_{20}) 19. Auffallend ist der hohe Fruktoseanteil innerhalb der Gruppe. Das Molekulargewicht der IgM-Immunglobuline von ca. 900 000 besteht aus fünf monomeren Untereinheiten mit dem Molekulargewicht von je etwa 150 000, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Mercapto-Verbindungen wie Mercapto-äthanol, Cystamin oder Cysteamin bewirken durch Auflösung dieser Disulfidbrücken eine Dissoziation des Makroglobulins in seine Untereinheiten. Die entsprechenden Spaltprodukte haben partielle Antigengemeinschaft mit 7S-Globulinen, die beim intakten IgM-(γ_M -) Globulin angedeutet, aber viel weniger ausgeprägt und schwerer nachweisbar sind. Nach SMITH (143) und FINK et al. (56) erscheinen in der Frühphase der Immunisierung zuerst die γ_M -Globuline.

2. Heterogenität der Antikörper

Die L-Ketten aller Immunglobuline sind ein Gemisch zweier Typen: κ und λ . Ein menschliches Immunglobulinmolekül enthält ca. 70% κ - und 30% λ -Ketten, gleichgültig zu welcher Klasse seine H-Ketten gehören. Die beiden Typen liegen in Mischung vor (75). Die Zugehörigkeit zu den verschiedenen Klassen der Immunglobuline IgG, IgA, IgM, IgD und IgE wird durch die H-Ketten bestimmt. Die H-Ketten der IgG-, IgA-, IgM-, IgD- und IgE-Immunglobuline sind verschiedene Typen und werden als γ , α , μ , δ und ϵ bezeichnet (39).

Die menschlichen IgG-Globuline gehören zu verschiedenen Unterklassen, die man als G_1 , G_2 etc. bezeichnet hat und die sich serologisch voneinander unterscheiden lassen. Jede dieser Klassen und Untergruppen von Immunglobulinen ist wieder ein Gemisch verschiedener Allotypen (OUDIN 121), die nach den Mendelschen Vererbungsgesetzen von Generation zu Generation vererbt werden. Wir kennen beim Menschen verschiedene Allotypen der H-Ketten (Gm-Allotypen) und auch der L-Ketten (Inv-Allotypen). Aus diesen Angaben ist ersichtlich, daß die Immunglobuline des normalen Blutserums ein heterogenes Gemisch von verschiedenen Klassen, Untergruppen und Allotypen sind. Antikörper verschiedener Klassen können jedoch dieselbe Spezifität haben.

3. Der Mechanismus der Antikörpersynthese

Der Abwehrmechanismus des Organismus setzt auf zwei Ebenen ein: Auf zellulärer und auf humoraler Ebene. Die volle Wirksamkeit des Abwehrmechanismus ist nur beim Zusammenwirken von zellularen und humoralen Faktoren gewährleistet. Beim Ausfall eines Abwehrsystems, etwa bei Agranulocytose oder beim Antikörpermangel-Syndrom, ist der Infektschutz des Organismus stark vermindert.

Es war seit vielen Jahren bekannt, daß das injizierte Antigen in den Organen des retikulohistiozytären Systems abgefangen wird. HAUROWITZ (74) hat durch Untersuchungen mit radioaktiv markierten Antigenen, vor allem Jodproteinen und Azoproteinen, die in ihrer determinanten Gruppe durch Isotopen markiert waren, gezeigt, daß sich die Hauptmenge des deponierten Antigens in Makrophagen, d.h. in phagozytierenden Zellen befindet.

Die Rolle der Makrophagen bei der Bildung der Antikörper wurde durch einen wichtigen Versuch von FISCHMAN (58) geprüft. Der Autor fand, daß ein Zusatz von Antigen zu einer Kultur von normalen Makrophagen zur Bildung einer extrahierbaren Fraktion führte, die nach Zusatz zu normalen Lymphozyten Antikörperbildung hervorrief. Diese Wirkung ging verloren, wenn der Extrakt mit RNase behandelt wurde, war daher also durch die Gegenwart von Ribonukleinsäure (RNS) bedingt. Der Extrakt enthielt auch Fragmente des Antigens.

FISCHMAN (58) nahm aufgrund seiner Ergebnisse an, daß direkter Zusatz von Antigen zu normalen Lymphozyten keinerlei Antikörperbildung verursacht, während nur der Zusatz des makrophagenbebrüteten Antigens zu Lymphozyten zur Bildung des homologen Antikörpers führt. Sein Versuch hat eine wesentliche Rolle der Makrophagen bei der Antikörpersynthese erschlossen.

MITCHISON (107) vermutet, daß eine Modifizierung (Processing) oder ein Abbau des Antigens in den Makrophagen Voraussetzung für die Antikörperbildung ist.

Über den Mechanismus der Synthese humoraler Antikörper sind verschiedene Theorien aufgestellt worden. Nach heutiger Auffassung werden Antikörper von der unreifen Plasmazelle produziert. Über den biochemischen Mechanismus der Antikörperbildung gibt es folgende Theorien:

1) Die Induktionstheorie oder die Template-Theorie (Matrizen-Theorie) (HAUROWITZ 31, 73, PAULING 124): Nach dieser Theorie wird angenommen, daß die immunologisch kompetenten Zellen das Antigen als Muster ("Template") verwenden, um daran den spezifischen Antikörper aufzubauen. Die Synthese hört auf, wenn das Antigen nicht mehr vorhanden ist. Die spezifische Formung der Antikörper sollte in der dritten Phase der Proteinsynthese bei der Bildung der Tertiärstruktur stattfinden. Man stellte sich vor, daß eine Faltung der Haftstellen von den determinanten Gruppen der Antigene her erfolgt.

PAULING (124) postulierte eine einheitliche Primärstruktur für alle Antikörper, die sich dann unterschiedlich falten sollten. Diese Hypothese mußte aufgegeben werden, als mit der Möglichkeit zur Aminosäuren-Sequenzbestimmung in der Aminosäurezusammensetzung der Antikörper verschiedene Spezifitäten nachgewiesen wurden (KOSHLAND et al. 95) und als gezeigt wurde, daß die Primärstruktur die Tertiärstruktur und die Spezifität der Antikörper bestimmt (69) (156).

2. Moderner sind die "Clonal Selection"-Theorie und ihre Modifikationen (JERNE 86, BURNET 35, 36, LEDERBERG 99). Nach dieser Theorie bestehen im Organismus von Anfang an Zellen, die alle möglichen Antikörper-Globuline produzieren. Das Eindringen von Antigenen soll zur selektiven Stimulierung der entsprechenden Zellart führen. Die Antikörperbildung soll hier nicht bloß eine elektive Produktion bereits vorhandener bestimmter Typen natürlicher Antikörper sein, d.h. solcher Antikörper, die ohne Einfluß eines Antigens entstanden sind, Frühere Arbeiten von JERNE (86) hatten gezeigt, daß die Entstehung normaler Antikörper sehr häufig vorkommt. Dabei mußte offenbleiben, ob nicht in der Vorgeschichte des Individuums eine inapparente Infektion mit einem Antigen stattgefunden hatte, vielleicht schon in der pränatalen Zeit.

HIRSZFELD (81) hat aufgrund von Untersuchungen gezeigt, daß die Reaktion des Organismus sich in vorgegebenen Bahnen bewegt, daß die Immunisierung keineswegs beliebig verlaufen kann. Es ist bekannt, daß manche Individuen gegen bestimmte Antigene keine Antikörper bilden können, wofür man in den letzten Jahren genetische Faktoren verantwortlich gemacht hat. Derartige Beobachtungen können eine Erklärung für HIRSZFELDS Untersuchungsergebnisse sein.

B Der Schutz des Säuglings durch mütterliche Antikörper

Die Übertragung der Immunglobuline kann bei Säugetieren auf folgenden Wegen erfolgen:

- a) vor der Geburt
 - 1. durch transplacentare Übertragung
 - 2. durch verschluckte Amnionflüssigkeit und Resorption durch die Magen- Darm-Wand des Foetus.
- b) nach der Geburt
 - 1. durch orale Zufuhr mit dem Colostrum und mit der Muttermilch sowie durch anschließende Resorption durch den Intestinaltrakt in den ersten Stunden bzw. Tagen nach der Geburt.

Beim Menschen spielt die diaplacentare Passage die Hauptrolle. Die Hypothese von CALMAN und MURRAY (38) gewinnt heute an Interesse. Nach dieser Hypothese werden die mütterlichen Antikörper beim Erreichen der Placentar-Barriere in Bruchstücke zerlegt und nach der Passage wieder aufgebaut. So beobachteten BRAMBELL u.a. (30), daß nach enzymatischem Abbau der Gamma-Globuline trotz der Reduktion der Molekülgröße nur die Fraktion III von PORTER (128) den foetalen Kreislauf beim Tier erreicht, während die immunologisch reaktive Fraktion I die Placenta nur zu 1/10 passiert (20). Bisher konnte nicht endgültig geklärt werden, ob Antikörper in der Placenta gebildet werden können. Die Frage der Proteinsynthese in der Placenta hat durch die Arbeiten von DANCIS et al.(45) und BARDAWIL et al.(4) eine weitgehende Klärung erfahren. DANCIS et al.(45) haben durch Untersuchungen mit ^{14}C markiertem Glykokoll gezeigt, daß die normale Placenta

in vitro zwar gewisse Alpha- und Beta-Globuline, nicht aber Albumine und Gammaglobuline zu bilden vermag. Mit der Technik der fluoreszierenden Antikörper von COONS (41,42) unter Anwendung von Immunsereen gegen menschliches Albumin oder Gammaglobulin zeigten BARDAWIL et al. (4), daß Gammaglobuline und Albumine nicht in der Placenta synthetisiert werden können. Seit Einführung der Elektrophorese haben zahlreiche Autoren den Gamma-Globulinspiegel im Nabelschnurserum mit demjenigen des mütterlichen Serums bei der Entbindung verglichen. Die verschiedenen Autoren gelangten dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen. Zahlreiche Autoren sind der Ansicht, daß der Gamma-Globulinspiegel im Nabelschnurserum höher ist als derjenige der Mutter, was andere Autoren jedoch nicht bestätigt haben. Eine Zusammenstellung von Literatur bei STÜCK und SILOMON (145) zeigt, daß Neugeborene oft einen höheren Antikörpergehalt im Serum aufweisen als ihre Mütter. de MURALT (112) hat eine Zusammenstellung von dreiundvierzig verschiedenen Arbeiten mit 1 542 Mutter-Kind-Paaren gemacht. Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß kein signifikanter Unterschied zwischen dem absoluten Gamma-Globulinspiegel des Nabelschnurserums und dem des mütterlichen Serums besteht. Auf dieses Problem wird in der Diskussion eingegangen.

C Aufbau eines humoralen Infektionsschutzes im Säuglingsalter

Die spezifischen von der Mutter übertragenen Immunglobuline werden in den ersten Lebenswochen des Neugeborenen abgebaut. Ob es sich um ein Reifgeborenes oder um ein Frühgeborenes handelt, spielt hinsichtlich des Abbaus der diaplacental übertragenen Antikörper keine Rolle. Dagegen werden die spezifischen Antikörper verschieden rasch abgebaut (GILLERT 65). Im Laufe des 1.

Trimenons kommt es zu einem physiologischen Abfall der Immunglobuline mit einem anschließenden Wiederanstieg (HITZIG 83, OBERMAN et al. 119, de MURALT 112). Zur Gewinnung eines ungefähren Bildes in bezug auf Veränderungen der Immunglobuline und anderer Eiweißfraktionen bei Neugeborenen- und mütterlichen Seren haben OBERMAN et al. (119) eine vergleichende elektrophoretische Untersuchung von 26 Serumpaaren durchgeführt.

Die Autoren fanden, daß der Durchschnittswert des Gesamteiweißes im Nabelschnurserum niedriger war als der des Gesamteiweißes der Mütter. Für die Bestimmung des Gesamteiweißes wurde der Standard "BIURET-Test" benutzt.

Bei Bestimmung der Halbwertszeit der verschiedenen Immunglobuline mit radioaktiver Markierung fanden verschiedene Autoren große Differenzen (ARMSTRONG et al. 3, BANGHAM 6). Für die passiv übertragbaren Gamma-Globuline schwanken die Angaben zwischen 19 und 37 Tagen Halbwertszeit (3, 6). Bei homologen Immunseren wurde eine Halbwertszeit von 15 Tagen festgestellt (DIXON et al. 49), bei heterologen Immunseren eine Halbwertszeit von nur 5 bis 6 Tagen (49).

Im Zusammenhang mit der diaplacentaren Antikörperübertragung und der lebenslangen Masernimmunität stellen sich folgende Fragen:

- (A) 1) Wie verhält sich der Masernantikörpertiter im Laufe der Gravidität? Welche Veränderungen erwartet man und wie ist die Korrelation zwischen diesen Veränderungen und den Veränderungen des Masernantikörpertiters im Nabelschnurserum?
- 2) Kann schon in den letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonaten vom mütterlichen Antikörpertiter auf die Höhe des Titers im Nabelschnurserum des Kindes geschlossen werden?
- 3) Wie ist das Verhältnis des Masernantikörpertiters der Mutter zu Beginn der letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonate und zum Zeitpunkt der Entbindung zu dem Antikörpertiter im Nabelschnur-

serum des Neugeborenen?

- 4) Wirkt sich das 7 S-/19S-Antikörpertiterverhältnis im mütterlichen Serum auf den Titer im Nabelschnurserum aus?
- (B) Gibt es Hinweise darauf, daß Einflüsse von außen den Masernantikörpertiter beeinflussen können?

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, zur Klärung dieser Fragen beizutragen.

Zweiter Teil

Literatur zur Methodik

A Masernantikörper und ihre Nachweisbarkeit

Bei vergleichenden Untersuchungen der Masernantikörper von Schwangeren- und Neugeborenen-Seren ist es notwendig, alle Proben in demselben Ansatz zu untersuchen, Bei unseren Untersuchungen wurde eine chemische Konservierung vermieden.

In der Serologie werden fast alle Forscher einmal mit dem Problem der Serenaufbewahrung konfrontiert. Es sind für Serenaufbewahrungen Temperaturen von $+4^{\circ}\text{C}$ für kurzdauernde Untersuchungen, von -25°C und sogar manchmal -60°C für langdauernde Untersuchungen gewählt worden. Über die Stabilität der hämagglutinationshemmenden, der neutralisierenden und der komplementbindenden Masernantikörper bei verschiedenen Temperaturen sowie über die Stabilität des Masernvirus ist verschiedentlich in der Literatur diskutiert worden (TOGO 150, LEMBKE 100). Es stellt sich die Frage, wie die Masernantikörper bei monatelanger Aufbewahrung bei -25°C , wie sie zur Beantwortung der gestellten Fragen notwendig war, beeinflusst werden. TOGO (150) hat in seinen Untersuchungen gezeigt, daß die Hämagglutinationsaktivität des Masernvirus bei etwa drei Monaten Aufbewahrung bei -20°C stabil bleibt. LEMBKE (100) hat festgestellt, daß bei wiederholtem Einfrieren und Auftauen von Seren Antikörpertiterabfall eintritt.

Über komplementbindende und neutralisierende Masernantikörper liegen schon Untersuchungen aus früheren Jahren vor. TOGO (150) hat durch serologische Untersuchungen mit Erythrozyten eines afrikanischen Affen ("cercopithecus albigularis") gezeigt, daß die Hämagglutinationshemmungsreaktion im Gegensatz zu der Komplementbindungsreaktion und dem Neutralisationstest die einfachste und zugleich zuverlässigste serologische Methode

zum Nachweis von Masernantikörpern darstellt. CUTCHINS (44) hat durch vergleichende Untersuchungen von Komplementbindungsreaktion, Neutralisationsreaktion und Hämagglutinationshemmungsreaktion gezeigt, daß die Hämagglutinationshemmungsreaktion eine zur Bestimmung von Masernantikörpern gut geeignete Untersuchungsmethode ist.

BECH (11) hat durch Untersuchung zweier junger Simian-Affen im ersten Lebensjahr und der Seren der entsprechenden Mütter gezeigt, daß sich bei den komplementbindenden Antikörpern der Mütter während der Untersuchungszeit von 200 Tagen kein wesentlicher Titerabfall zeigte. Bei den Affen-Neugeborenen beobachtete man einen graduellen Titerabfall während der ersten Lebenswoche.

B Das Verhältnis des Masernantikörpertiters der Mütter zu dem Antikörpertiter der Kinder

RUCKLE und ROGERS (139) haben eine vergleichende Untersuchung der mütterlichen und kindlichen Masernantikörpertiter durchgeführt. Es stellte sich heraus, daß bei vier der sechs untersuchten Nabelschnurseren ein höherer neutralisierender Masernantikörpertiter vorlag als im Serum der entsprechenden Mutter. Bei den übrigen beiden Nabelschnurseren lag der Titer der neutralisierenden Masernantikörper niedriger als im entsprechenden mütterlichen Serum.

Von einem weiteren Versuch über das Verhältnis des mütterlichen Antikörpertiters zu dem kindlichen Antikörpertiter berichtet SMITH (142). Durch Untersuchung der Seren von 27 Neugeborenen und deren Müttern in der Komplementbindungsreaktion konnte er

zeigen, daß der komplementbindende Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum bei 24 der Neugeborenen höher lag als im Serum der Mutter.

Bei allen diesen Untersuchungen sind nur die Komplementbindungs- und die Neutralisationsreaktion durchgeführt worden, der am besten geeignete empfindliche Hämagglutinationstest dagegen nicht.

C Differenzierung der 7S- und 19S-Antikörper mit dem Mercaptoäthanolverfahren.

Seit DEUTSCH und MORTON (48) eine Spaltung von Makroglobulinen mit Sulfhydrylreagenzien wie Mercaptoäthanol und Cysteinen durchgeführt haben, wird diese Methode zum Abbau von IgM-Globulinen (19S-Antikörpern) dazu verwendet, den Anteil von 19S-Antikörpern einerseits und von 7S-Antikörpern andererseits am gesamten Titer festzustellen. Die beiden Autoren zeigten, daß nach Dissoziation der 19S-Makroglobuline mit Sulfhydrylreagenzien Globuline mit einem Molekulargewicht von 160 000 entstanden waren. Die Autoren nahmen aufgrund der Untersuchung an, daß die Makroglobuline aus Aggregaten von niedermolekularen Globulinen bestehen.

Weiterhin haben FUDENBERG und KUNKEL (64) 1957 nachgewiesen, daß die mit Sulfhydrylreagenzien vorgenommene

Dissoziation der gegen Erythrocyten gerichteten Antikörper (die überwiegend zu den Makroglobulinen gehören) bei Patienten mit erworbener hämolytischer Anämie zu einem Verlust der Hämagglutinationsaktivität der Erythrocyten-Agglutinine führt.

Ebenso hat FRANKLIN (60) von der Spaltung von Makroglobulinen durch Sulphydrylreagenzien berichtet. BLINKHOFF (20) hat ebenfalls bei Behandlung von Seren mit Mercaptoäthanol einen deutlichen Titerverlust beobachtet. Der Autor hat mit der Trennung der IgM-(19S-)Globuline von den IgA- und IgG-(7S-)Globulinen durch Ultrazentrifugation, Elektrophorese und mit dem Mercaptoäthanoltest Erfolg gehabt.

Dritter Teil

Material und Methodik

A Voruntersuchungen:

Bei der serologischen Diagnose von Infektionskrankheiten, die in der Bevölkerung weit verbreitet sind und bei denen man mit einer gewissen Durchseuchung der Bevölkerung rechnen muß, ist es üblich, Serenpaare zu untersuchen. Hierbei muß die erste Untersuchung möglichst frühzeitig erfolgen und die zweite Untersuchung zu einem Zeitpunkt, zu dem ein Antikörpertiteranstieg

anzunehmen ist. Der Abstand zwischen den beiden Untersuchungen beträgt im allgemeinen zwei Wochen.

Die Fragestellung bringt es mit sich, daß zahlreiche Seren monatelang gelagert werden mußten. Über die Antikörpertiterveränderungen bei monatelanger Aufbewahrung der Seren, insbesondere bei Masern, liegen unseres Wissens keine systematischen Untersuchungen vor. Zur Klärung der Frage, ob bei monatelanger Serenaufbewahrung bei -22°C Masernantikörpertiterveränderungen zu beobachten sind, wurden 20 Seren in der ersten Woche nach der Blutentnahme auf hämagglutinationshemmende Masernantikörper untersucht und dann bei -22°C 2 - 11 Monate lang aufbewahrt. Danach wurden sie wieder auf Masernantikörper untersucht.

B Der Hämagglutinationshemmtest

1. Reaktionskomponenten des Hämagglutinationshemmtestes

a) SEREN:

Insgesamt wurden 907 Seren untersucht:

- 1) 359 unausgewählte Schwangerenserren und
359 Nabelschnurseren der entsprechenden Kinder
- 2) 118 einzelne Schwangerenserren
- 3) 7 einzelne Nabelschnurseren
- 4) 50 Wassermann-positiv-Seren und
14 Wassermann-negativ-Seren

Blut wurde aus verschiedenen Berliner Frauenkliniken gesammelt. (Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg, Pulsstraße; Frauenklinik Neukölln, Berlin-Neukölln, Mariendorfer Weg; Frauenklinik des Adolf-Fronow-Krankenhauses Berlin-Weißensee.) Die Wassermann-Tests lieferte das

1) Für die freundliche Bereitstellung der Blutseren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Gertrud Heide Brunsen, Berlin, Dr. med. Erich Saling und dem damaligen Oberarzt im Rudolf-Virchow-Krankenhaus und jetzigen Chefarzt im Städt. Krankenhaus Spandau, Herrn Dr. med. Hans Weisse.

Medizinaluntersuchungsamt, Berlin-Wedding. Das Einsammeln der Seren erfolgte in der Zeit von August 1965 bis März 1967.

b) ANTIGEN:

Masernantigen der Behring-Werke Marburg/Lahn.
Op.No. 653 und No. 664.

c) ERYTHROZYTEN:

Es wurden zwei bis höchsten sieben Tage alte Rhesus-affenerythrozyten verwandt, die vor der Anwendung dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen wurden. Jede Charge von Erythrozyten wurde mit RDE (Receptor Destroying Enzyme) der Behring-Werke, Marburg, nach der Methode von ADA und STONE (1), wie sie auch von TISCHER und PETERS (148, 149) ausführlich beschrieben worden ist, behandelt. Damit sollte festgestellt werden, ob die RDE-behandelten oder die unbehandelten Affenerythrozyten für den Hämagglutinationshemmtest besser geeignet wären.

d) PUFFER:

NaCl-Puffer pH 7,06: phosphat-gepufferte physiologische NaCl-Lösung ($\frac{m}{75}$ Puffer).

e) KONTROLLSEREN:

- 1) positive Seren mit Titern zwischen 1:640 und 1:1280
- 2) negative Seren

Das Masernantigen und die Rhesusaffen-Erythrozyten wurden im Kühlschrank bei +4°C aufbewahrt und nur zum Gebrauch herausgenommen. Die zu untersuchenden Seren wurden bei -22°C aufbewahrt. Seren von gleichen Personen wurden in einem Versuchsansatz mit der gleichen Erythrozyten-Suspension untersucht. Der Zeitraum zwischen der Blutentnahme und der Untersuchung der Seren betrug höchstens zwei Wochen. Die Seren stammten von gesunden Personen. Sie wurden weder nach einer Masernimpfung noch während einer Masernepidemie entnommen.

2. Methode des Hämagglutinationshemmtestes

Bei der Anwendung der drei verschiedenen Methoden zur Bestimmung des Masernantikörpertiters zeigte sich bei zahlreichen Autoren (BLACK 18, ROSEN 134, CUTCHINS 44, NORBY 115, DEMEIO 47, TOGO 150) eine weitgehende Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse. Wegen seiner außerordentlichen Empfindlichkeit wurde für die vorliegenden Untersuchungen der Hämagglutinationshemmtest gewählt.

a) Vorversuch I:

Es wurde eine Serumabsättigung mit 10%igen RDE-behandelten Rhesusaffenerythrozyten bzw. mit 10%igen unbehandelten Rhesusaffenerythrozyten vorgenommen. Durch Anwendung von RDE-behandelten Erythrozyten wurde der Hämagglutinationstest empfindlicher.

0,5 ml Serumverdünnung 1:2,5 wurde mit 0,5 ml 10%igen RDE-behandelten bzw. unbehandelten Affenerythrozyten versetzt. Danach wurde das Röhrchen 30 Min. lang bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach 30 Min. wurde die Aufschwemmung bei 2 500 u.p.m. 10 Min. lang zentrifugiert. Der Überstand entsprach einer Serum-Verdünnung von 1:5. Z.B.:
0,2 ml Serum + 0,3 ml NaCl-Puffer + 0,5 ml 10%ige RDE-behandelte Rhesusaffenerythrozyten = Verdünnung 1:5.

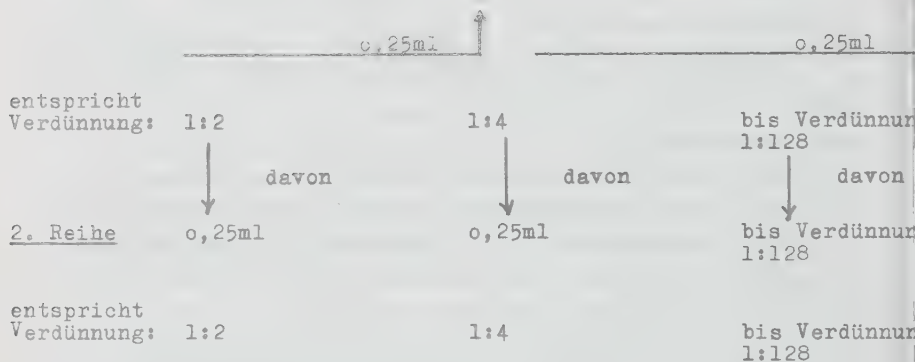
b) Vorversuch II: (Antigentiterbestimmung)

Während der Serumabsättigung wurde der Antigentiter zur Ermittlung von 6 H.A.-Einheiten ⁴⁾ für den Hauptversuch bestimmt.

4) Eine H.A.-Einheit (1 Hämagglutinations-Einheit) nach der Standard-Methodik der W.H.O. (158) ist die Menge in 0,25 ml der höchsten Antigenverdünnung, die die volle Agglutination der Erythrozyten gibt.

(1) Antigentitration (Antigenverdünnung):

1. Reihe:	1. Röhrchen	2. Röhrchen	3. Röhrchen
	0,5ml Masernantigen	0,25ml NaCl-Puffer	bis Verdünnung
+ 0,5ml	NaCl-Puffer		1:128
	1,0ml		



Zu jedem Röhrchen der 1. Reihe wurden 0,25ml 0,5%ige unbehandelte Affenerythrozyten hinzugegeben.

Zu jedem Röhrchen der 2. Reihe wurden 0,25ml 0,5%ige RDE-behandelte Affenerythrozyten hinzugegeben.

(2) Ablesen des Antigentiters:

Als -iter ist die höchste Antigenverdünnung im Teströhrchen angegeben, die eine vollständige 3- bzw. 4-Kreuze-Hämagglutination bewirkte.

(3) Kontrolle der Antigentitration:

Zur Kontrolle der Antigentitration wurde

a) zu 0,25ml unbehandelten Affenerythrozyten und

b) zu 0,25ml RDE-behandelten Affenerythrozyten

0,25ml NaCl-Puffer hinzugegeben.

Die Verdünnungsreihen und die Kontrollen wurden 1 Std. lang im Wasserbad bei 37°C bebrütet.

c) Hauptversuch: (Herstellung von Serumverdünnungen
1:40, 1:80, 1:160 etc.)

1. Röhrchen

0,25ml Serum (der
Verdünnung 1:5 nach
Adsorption mit RDE-
behandelten Affen-
erythrozyten)
+
0,25ml Antigenverdünnung
von Vorversuch II

2. Röhrchen

0,25 ml NaCl-Puffer

0,25ml

Die Teströhrchen wurden 1 Std. lang bei Zimmertemperatur stehen-
gelassen. Danach wurden zu jedem Röhrchen 0,5ml 0,5%ige RDE-
behandelte Affenerythrozyten hinzugegeben.

Ablesen des HA-Hemmtestes:

Als positiv wird der Hämagglutinationshemmtest bezeichnet, wenn
das zweite Serum gegenüber dem ersten in mindestens zwei Stufen
oder mehr die Hämagglutination hemmt.

Kontrollen zum Hauptversuch:

<u>Serumkontrolle</u>	<u>Antigenkontrolle</u>	<u>NaCl-Puffer-Kontrolle</u>
0,25ml Serum (Verdünnung 1:5)	0,25ml Antigen (Verdünnung vom Vorversuch)	0,5ml NaCl-Puffer +
+	+	0,5ml 0,5%ige Affenerythrozyten
0,25ml NaCl-Puffer	0,25ml NaCl-Puffer	
+	+	
0,5ml 0,5%ige Affenerythrozyten	0,5ml 0,5%ige Affenerythrozyten	

<u>1. Röhrchen:</u>	-	+	-
<u>2. Röhrchen:</u>	-	+	-
<u>3. Röhrchen:</u>	-	+	-

C Das Mercaptoäthanolverfahren:

Material

Für die Mercaptoäthanoluntersuchung wurden insgesamt 132 Seren (34 mütterliche Seren, 34 Nabelschnurseren, 50 Wassermann-positiv-Seren und 14 Wassermann-negativ-Seren) untersucht.

Methode

Die Seren wurden auf hämagglutinationshemmende Masernantikörper untersucht und der Antikörpertiter wurde bestimmt ⁵⁾. Die Serummenge betrug 1 ml bzw. 0,5 ml.

Die Seren wurden mit der gleichen Menge von Mercaptoäthanol (0,2 ml) bzw. bei der Kontrolle mit 0,01 ml phosphat-gepufferter physiologischer Kochsalzlösung (NaCl-Lösung pH 7,2) versetzt (nach der Methode von DEUTSCH und MORTON 48). Anschließend wurden die Seren zwei Stunden in den Brutschrank (+37°C) gestellt und dann 48 Stunden bei +4°C im Kühlschrank dialysiert. Zur Kontrolle wurde ein Parallelansatz gemacht, wobei die Seren nicht mit Mercaptoäthanol, sondern mit Pufferlösung versetzt wurden, sonst aber den gleichen Bedingungen unterworfen waren.

5) Vgl. Hämagglutinationshemmtest S. 25

Vierter Teil

A Untersuchung der Seren

Abschnitt 1

Zur Klärung der Frage, ob schon in den letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonaten vom Titer der mütterlichen Antikörper auf die Höhe der Antikörpertiter im Nabelschnurserum geschlossen werden kann, wurden in 100 Fällen zusammengehörige Serumproben (100 mütterliche Seren und 100 Nabelschnurseren) untersucht. Die mütterlichen Seren wurden zu Beginn der letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonate untersucht.

Abschnitt 2

In einem zweiten Abschnitt sollte festgestellt werden, wie sich der Titer der Masernantikörper im Laufe der Gravidität verhält und ob eine Beziehung zwischen dem Schwangerschaftsmonat und der Höhe des Masernantikörpertiters besteht, insbesondere, ob ein Titerabfall vor der Entbindung stattfindet. Es wurden hier 120 Serumpaare auf Masernantikörper untersucht. Die Seren der Schwangeren wurden einmal in Mens VI, in Mens VII, in Mens VIII oder in Mens IX und zum zweiten Mal bei der Entbindung auf hämagglutinationshemmende Masernantikörper untersucht. In diesem Zusammenhang wurde bei 230 unausgewählten Schwangerenserum eine Beziehung zwischen Schwangerschaftsmonat und der durchschnittlichen Höhe des Masernantikörpertiters ermittelt.

Abschnitt 3

Im dritten Abschnitt wurde versucht, das Verhältnis des Titers der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper im Nabelschnurserum der Neugeborenen zum Titer im mütterlichen Serum festzustellen. Hierfür wurden 200 Serumpaare auf Masernantikörper untersucht.

Abschnitt 4

In diesem Abschnitt der Arbeit sollte festgestellt werden, ob mit Hilfe der Trennung der 7S- und 19S-Antikörper Aussagen darüber gemacht werden können, ob eine der beiden Antikörperarten einen Einfluß auf den Transport der Antikörper durch die Placenta ausübt und welche Antikörperart evtl. diesen Einfluß hat.

In diesem Zusammenhang wurde zunächst eine Voruntersuchung mit Hilfe der Gelfiltration gemacht. Es wurde geprüft, ob die Gelfiltration die 7S- und 19S-Antikörper so schonend trennt, daß nach dem Zusammengeben der Fraktionen wieder annähernd gleiche Antikörpertiterhöhe gemessen wird wie vor der Gelfiltration. 15 Seren (5 Serumpaare und 5 einzelne mütterliche Seren) wurden mit der Gelfiltration untersucht. Es ergab sich bei dieser Methode ein starker Masernantikörpertiter-Verlust, so daß sich die Anwendung der Gelfiltration für die weitere Arbeit als unzweckmäßig erwies. Darum wurde das Mercaptoäthanolverfahren als eine andere Methode zur Differenzierung der 7S- und 19S-Masernantikörper gewählt.

Mit dem Mercaptoäthanolverfahren wurden 132 Seren (34 Serumpaare, 50 Wassermann-positiv-Seren und 14 Wassermann-negativ-Seren) untersucht.

B Ergebnisse

1. Ergebnisse der Voruntersuchung:

Die Ergebnisse der Voruntersuchung sind in Tabelle 1 (S. 72) zusammengestellt. Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, war kein wesentlicher Effekt auf den Titer der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper zu beobachten. Ein Titerabfall zeigte sich hauptsächlich bei den Seren mit höherem Titer, wobei zu berücksichtigen ist, daß Schwankungen um eine Stufe noch im Fehlerbereich der angewendeten Methode liegen. Der Titerabfall wurde bei Seren gefunden, die zehn Monate gelagert waren - eine Zeit, die für die vorliegende Untersuchung außer Betracht bleiben konnte, da die Seren für unsere Hauptuntersuchung höchstens zwei bis drei Wochen aufbewahrt wurden. Bei den meisten Seren (16 von 20 Seren) blieb der hämagglutinationshemmende Masernantikörpertiter während der Untersuchungszeit von 11 Monaten bei -22°C unverändert.

2. Ergebnisse von Abschnitt 1:

Die Ergebnisse von Abschnitt 1 sind aus Abb. 2 zu ersehen. Der Vergleich der Untersuchung des Masernantikörpertiters der Mutter zu Beginn der letzten (vier bis fünf) Schwangerschaftsmonate und des Titers der Neugeborenen läßt drei Feststellungen zu:

- a) 47 der 100 Neugeborenen (47%) hatten den gleichen Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum wie die entsprechenden Mütter in Mens VI oder Mens VII.
- b) Bei 31 der 100 Mütter war der Masernantikörpertiter höher als im Nabelschnurserum der Neugeborenen.
- c) In 22 Fällen hatten die Neugeborenen einen höheren Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum als die Mütter in Mens VI, VII oder VIII.

Die graphische Darstellung Abb. 2A zeigt deutlich die Schwankungsbereiche der Masernantikörpertiter von Neugeborenen und Müttern in den letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonaten.

Abb. 2

Vergleich des Titters der hämagglutinationshemmenden Masern-antikörper im Nabelschnurserum der Neugeborenen mit dem Titer der Mutter zu Beginn der letzten 4 bis 5 Schwangerschaftsmonate bei 100 Serumpaaren.

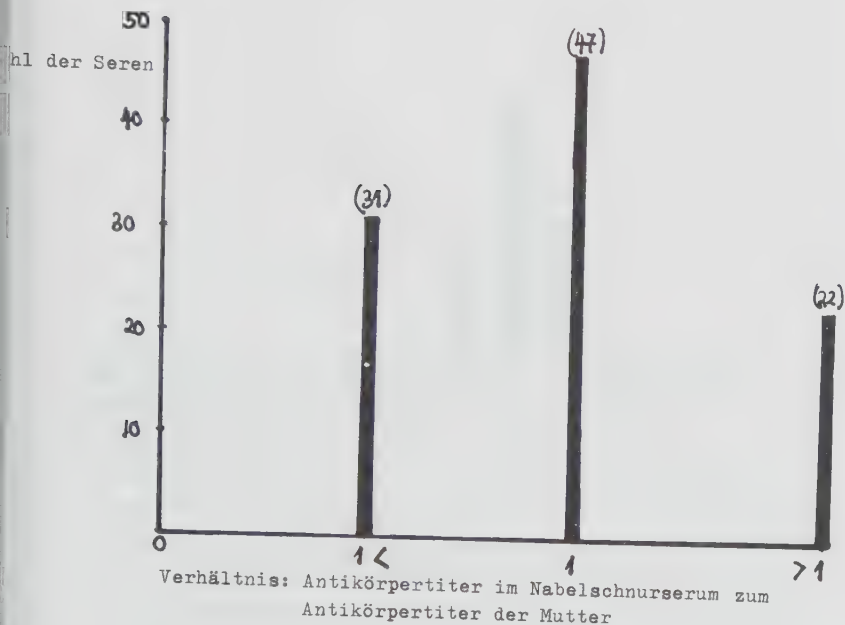
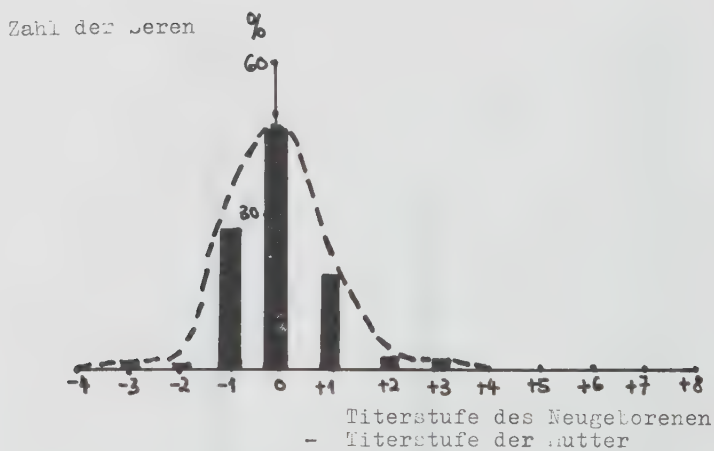


Abb. 2A

Schwankungsbereiche der Titer in den letzten
4-5 Schwangerschaftsmonaten



3. Ergebnisse von Abschnitt 2:

Die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung des Titers der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper während der letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonate bei 120 Schwangeren werden unten in Abbildung 3 dargestellt. Es zeigt sich:

- a) daß bei 68 von 120 Frauen (56,7%) während der letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonate keine Veränderungen im Masernantikörpertiter festzustellen waren.
- b) Bei 41 Müttern, etwa einem Drittel (34,2%) der untersuchten Fälle, wurde ein deutlicher Titerabfall in den letzten vier bis fünf Monaten der Schwangerschaft festgestellt.
- c) Nur bei einer geringen Zahl der Fälle, bei 11 der 120 Mütter (etwa 9,1%), wurde ein Anstieg des Masernantikörpertiters festgestellt.

Da sich bei der vergleichenden Untersuchung des Masernantikörpertiters im Nabelschnurserum und im Serum der Mütter bei der Entbindung gezeigt hatte, daß bei einer großen Anzahl der Neugeborenen der Titer der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper im Nabelschnurserum höher sein kann als der des mütterlichen Serums, stellte sich die Aufgabe zu untersuchen, inwiefern der hohe Masernantikörpertiter der Neugeborenen mit dem niedrigen Titer der entsprechenden Mutter in Beziehung steht. Ist der Abfall des Masernantikörpertiters bei der Mutter im Laufe der Schwangerschaft eine Folge des Anstiegs des Titers im Nabelschnurserum?

Zur Klärung der Frage wurden 33 Neugeborenenseren, bei denen ein hoher Masernantikörpertiter festgestellt worden war, ausgewählt. Einen Vergleich mit dem Masernantikörpertiter im Serum der Mutter zeigt Tabelle 2 (S. 73ff).

Aus der Tabelle ist folgendes zu ersehen:

- a) Bei etwa der Hälfte der untersuchten Fälle (bei 17 von den 33 Neugeborenen), bei denen im Nabelschnurserum ein höherer Masernantikörpertiter als im mütterlichen Serum vorlag, wurde in den letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonaten ein Titerabfall im mütterlichen Serum registriert. Bei 12 dieser 17 Neugeborenen mit hohem Masernantikörpertiter war der Titeranstieg genau so hoch wie der Titerabfall bei der Mutter.
- b) Bei der anderen Hälfte der Untersuchten, bei 15 Serumpaaren, blieb der Masernantikörpertiter der Mutter in den letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonaten auf der gleichen Höhe.
- c) Nur bei einem Serumpaare (Serum 5512/10006 und Serum 91) erfolgte ein Titeranstieg bei der Mutter in den letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonaten. Gleichzeitig wurde bei dem entsprechenden Neugeborenen eine Konzentrierung im Nabelschnurserum festgestellt. Auch bei einer Wiederholungsuntersuchung wurde der gleiche Wert ermittelt.
- d) Die Konzentrierung des Masernantikörpertiters im Nabelschnurserum war bei den einzelnen Neugeborenen unterschiedlich. Die meisten Neugeborenen (29 der 33 Fälle) wiesen einen zweifachen Anstieg des Titers auf. Drei der Neugeborenen zeigten einen vierfachen Anstieg des Titers im Nabelschnurserum. Bei einem Kind (Serum 71) wurde ein achtmal so hoher Titer wie bei der Mutter beobachtet.

Die graphische Darstellung (Abb. 4) zeigt die Beziehung zwischen Schwangerschaftsmonat und dem Durchschnittstiter der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper in den letzten vier Schwangerschaftsmonaten bei 230 Seren. Für die einzelnen Monate wurden jeweils verschiedene Personen untersucht. Einziges Auswahlkriterium war der Schwangerschaftsmonat. Nach unseren Ergebnissen bleibt der Masernantikörpertiter zwischen Mens VII und Mens IX fast konstant, danach sinkt er ab, zunächst allmählich, zur Entbindung hin stärker.

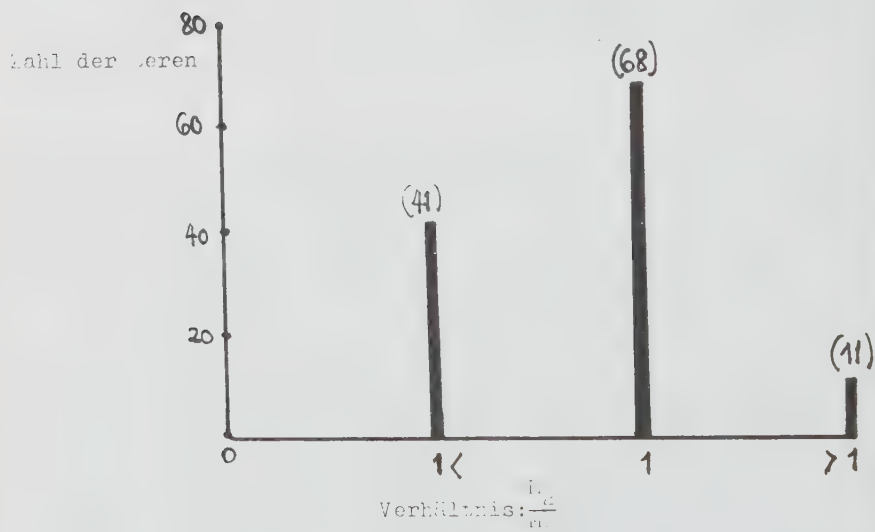
Die Darstellung der Verteilung der Masernantikörpertiter für die Schwangerschaftsmonate VII bis X (vgl. Abb. 4A) veranschaulicht ebenfalls dieses Ergebnis, zeigt jedoch gleichzeitig die weiten Schwankungsbereiche der Mittelwerte.

Eine Signifikanz dieser Verschiebung ließ sich nicht sicher darstellen. (Die statistische Berechnung der Signifikanz der Mittelwerte der Titer erfolgte nach der χ^2 -Formel von PEARSON ⁶⁾).

6) Siehe S. 75 ff.

Abb. 3

Verhältnis des Titors der hämagglutinationshemmenden Masern-antikörper in den letzten 4 bis 5 Schwangerschaftsmonaten zum Titer bei der Geburt bei 120 Müttern.



I_{geb} = Antikörpertiter bei der Entbindung
 I_{4-5} = Antikörpertiter zu Beginn der letzten 4-5 Schwangerschaftsmonate

Abb. 4

Beziehung zwischen Schwangerschaftsmonat und dem Titer der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper in den letzten 4 Schwangerschaftsmonaten

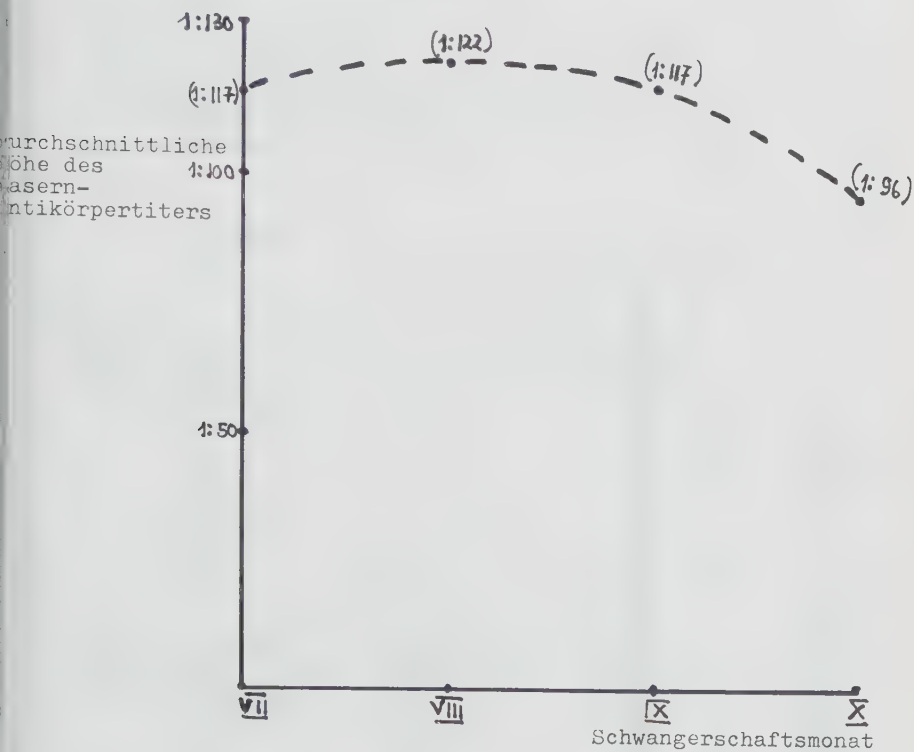
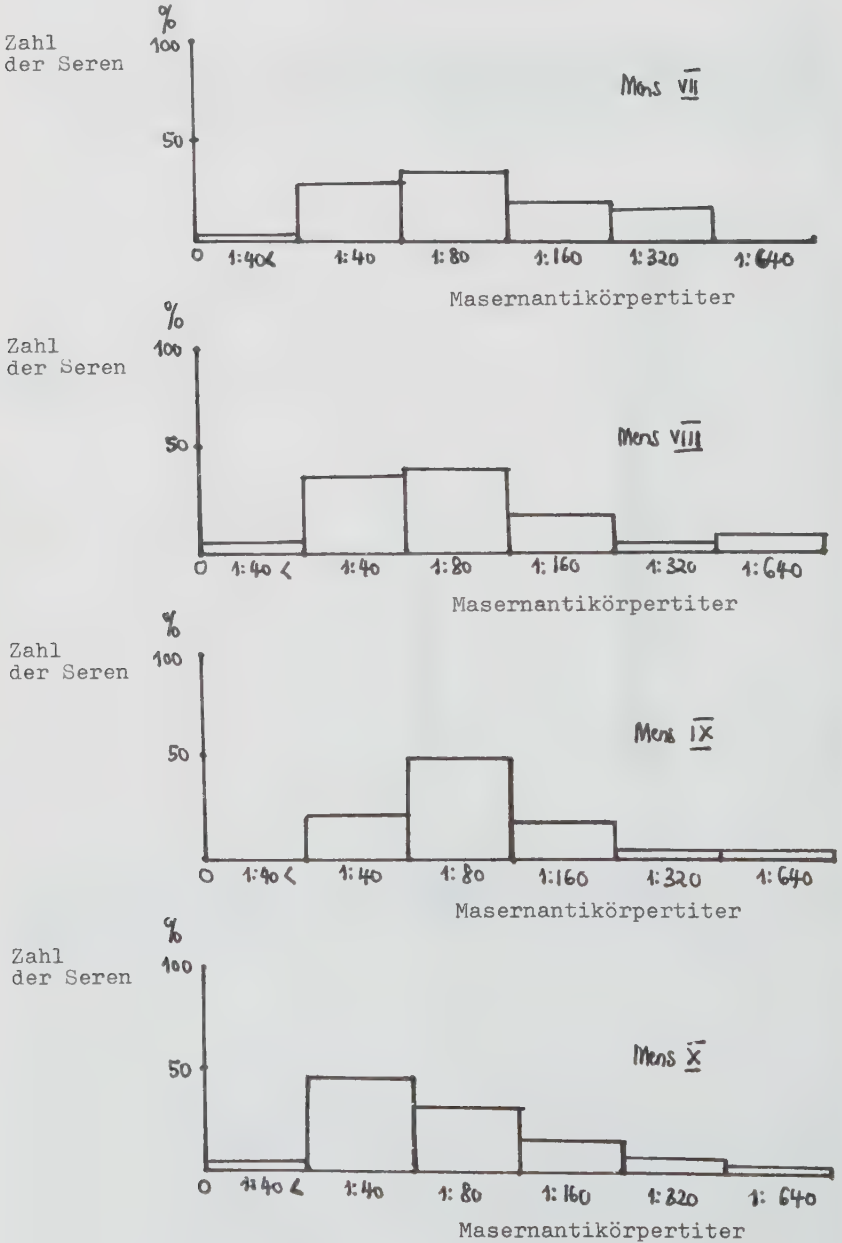


Abb. 4A
Schwankungsbereiche der Titer-Mittelwerte

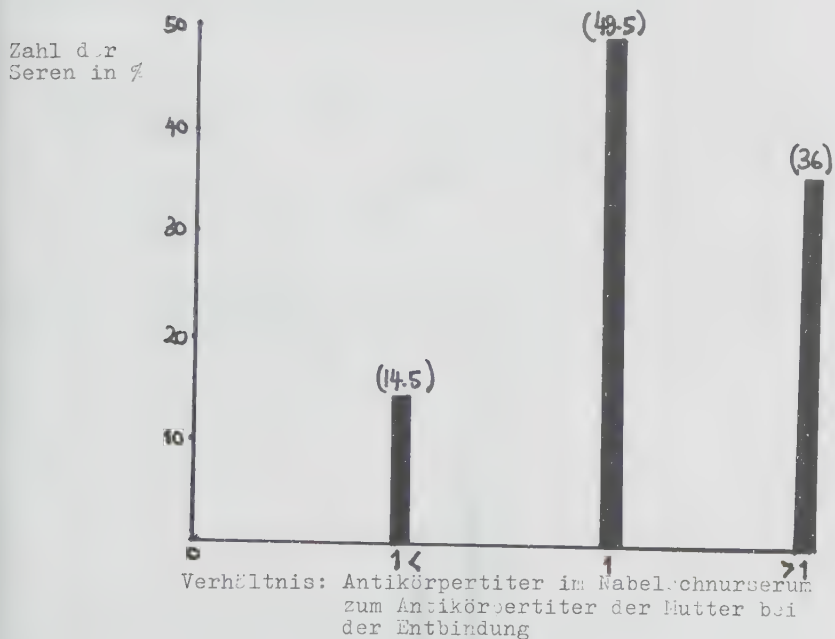


4. Ergebnisse von Abschnitt 3:

Die Ergebnisse der Untersuchung über das Verhältnis der Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum zu den Titern im mütterlichen Serum sind in der Abb. 5 graphisch dargestellt.

Abb. 5

Vergleich des Titers der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper im Nabelschnurserum mit dem Titer der Mutter bei der Entbindung bei 200 Serumpaaren.



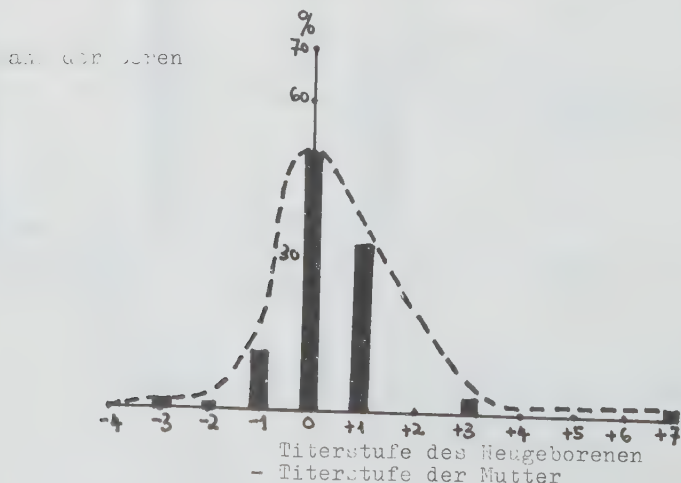
Es zeigte sich, wie aus der Abbildung zu ersehen ist:

- a) 99 der 200 Serumpaare (das sind 49,5% der Fälle) hatten den gleichen Masernantikörpertiter.
- b) Bei 72 von 200 Serumpaaren (das sind 36% der Fälle) wurde ein höherer Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum gefunden als im mütterlichen Serum. 67 dieser Neugeborenen (33,5 %) hatten einen doppelt so hohen Masernantikörpertiter wie die entsprechenden Mütter. Ein vierfacher Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum wurde bei 4 (2 %) dieser Neugeborenen gefunden. Ein achtfacher Masernantikörpertiter wurde bei einem Neugeborenen (0,5 %) gefunden.
- c) Bei 29 von 200 Serumpaaren (das sind 14,5 % der Fälle) lag bei den Neugeborenen ein niedrigerer Masernantikörpertiter vor als bei deren Müttern.

Die graphische Darstellung Abb. 6 zeigt deutlich die Schwankungsbereiche der Masernantikörpertiter von Neugeborenen und Müttern bei der Entbindung.

Abb. 6

Schwankungsbereiche der Titer zur Zeit der Entbindung

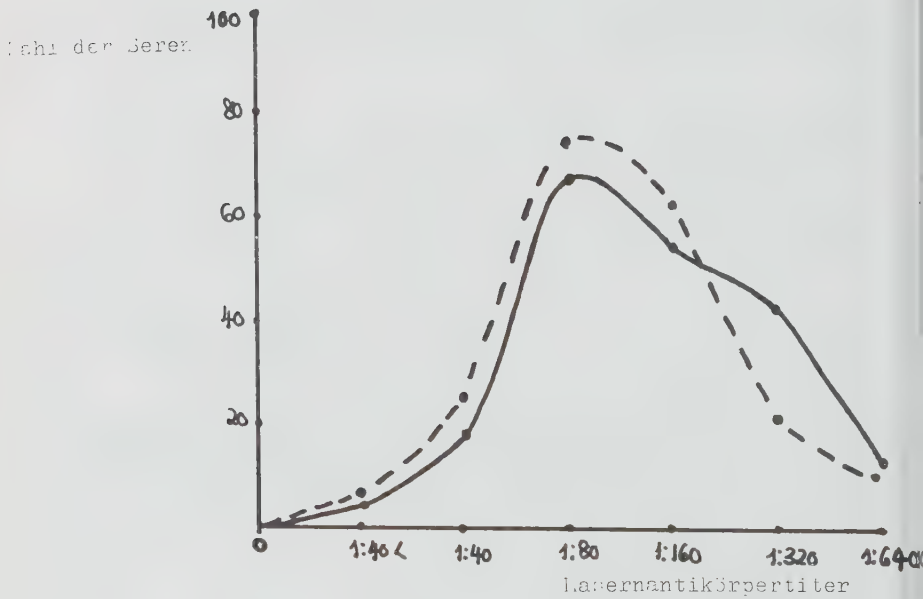


Die meisten untersuchten mütterlichen Seren (75 von 200) hatten Masernantikörpertiter von 1:80. 63 der Seren hatten Antikörpertiter von 1:160. 21 Seren hatten Antikörpertiter von 1:320 und 10 Seren hatten Antikörpertiter von 1:640. Weitere 25 mütterliche Seren hatten Masernantikörpertiter von 1:40 und 6 hatten Titer von unter 1:40. Ferner interessierte die Antikörpertiterverteilung bei den Neugeborenen und den Müttern. Die Masernantikörpertiter bei den Müttern verteilten sich entsprechend der Gaußschen Kurve um ein Maximum bei 1:80 (siehe Abb. 7). Bei den Neugeborenen lag das Maximum der Masernantikörpertiter ebenfalls bei 1:80 (68 von 200 Seren hatten einen Titer von 1:80). Es fand sich aber eine Abweichung von der Gaußschen Wahrscheinlichkeits-Verteilungskurve bei den Neugeborenen in dem Sinne, daß der Anteil an Seren mit hohem Titer größer war als bei den mütterlichen Seren.

In Abbildung 8 ist die Abhängigkeit der Masernantikörpertiterhöhe der Neugeborenen von der Titerhöhe der Mutter zum Zeitpunkt der Entbindung dargestellt: Je niedriger der mütterliche Titer lag, desto niedriger war der Antikörpertiter im Nabelschnurserum. Das Verhältnis des mütterlichen Titers zum kindlichen Titer betrug im allgemeinen ca. 1:1 (siehe Abb. 8).

Abb. 7

Verteilung der Titer der hämagglutinationshemmenden
Masernantikörper bei Müttern und Neugeborenen.
Gesamtzahl der Seren: 400

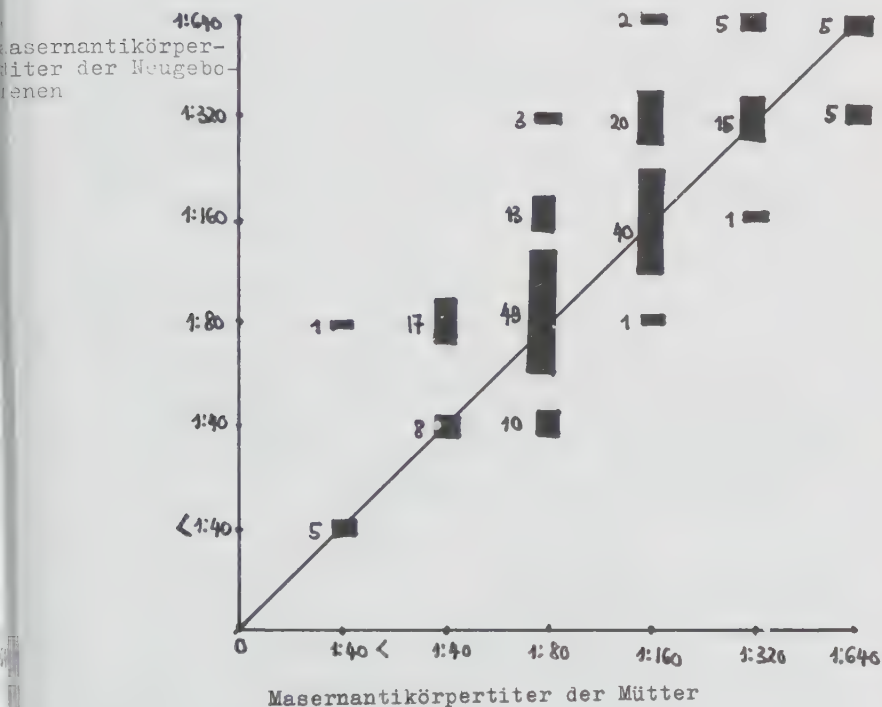


— = Antikörpertiterverteilung bei Neugeborenen

-.- = Antikörpertiterverteilung bei Müttern

Abb. 8

Abhängigkeit der Höhe des Titors der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper der Neugeborenen von der Titerhöhe der Mütter zum Zeitpunkt der Entbindung bei 200 Serumpaaren.



■ = Zahl der Seren

5. Ergebnisse von Abschnitt 4

Ergebnisse des Mercaptoäthanol-Testes

Es wurde zunächst untersucht, inwieweit die Dialyse einen Einfluß auf die Höhe des Antikörpertiters nehmen kann.

Die Untersuchung zeigte, daß die Volumina bei den meisten Seren des Hauptversuchs vor und nach der Dialyse unverändert blieben. Bei einer geringen Anzahl der Seren wurde eine Verdünnung zwischen 2,5 % und 5 % beobachtet. Diese Verdünnung war so gering, daß sie keine wesentliche Veränderung des Masernantikörpertiters verursachte.

Bei einigen wenigen Seren war nach der 48-Stunden-Dialyse eine geringe Einengung zu bemerken. Es war zu beobachten, daß die Seren nach Zusatz einer gleichen Menge von Mercaptoäthanol dickflüssig wurden. Diese Erscheinung entsteht wahrscheinlich durch eine Änderung des Sol-Gel-Gleichgewichts. Die Einengung verursachte keine wesentliche Masernantikörpertiterveränderung.

Untersuchung der Serumpaare

Die Ergebnisse der Mercaptoäthanoluntersuchung der mütterlichen Seren und der Neugeborenenseren zeigten, daß bei den meisten Neugeborenen, bei 30 der 34 Fälle (88,2 %), kein Masernantikörpertiter-Verlust nach der Mercaptoäthanol-Behandlung festzustellen war.

Bei einer geringen Zahl der Neugeborenen, bei 4 der 34 Fälle (11,8 %), war nach der Mercaptoäthanol-Behandlung im Vergleich zu den Kontrollansätzen ein deutlicher Titerabfall feststellbar.

Der Titerverlust betrug bis zu 50 rel.%.

Bei den meisten Müttern (25 von 34 Müttern, das sind 73,5 %) war nach der Mercaptoäthanol-Behandlung kein Masernantikörpertiter-Verlust festzustellen. Bei 8 der verbleibenden Fälle ergab sich nach der Mercaptoäthanol-Behandlung ein Titerverlust von 50 rel.%. Bei einer Mutter war nach der Mercaptoäthanol-Behandlung der Masernantikörpertiter höher als der Titer bei dem entsprechenden Kontrollansatz, was als Artefakt nicht berücksichtigt wurde.

Die Abbildung 9 zeigt die 7S- und 19S-Masernantikörpertiterverteilung bei 34 mütterlichen und 34 kindlichen Seren.

Aus der Abbildung ist zu ersehen, daß der höhere Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum erwartungsgemäß vorwiegend durch die 7S-Masernantikörper bedingt ist.

Bei den Müttern machten ebenfalls die 7S-Masernantikörper den Hauptanteil aus. Der Anteil an 19S-Masernantikörpern lag, wie man erwarten konnte, bei den Müttern höher als bei den Neugeborenen.

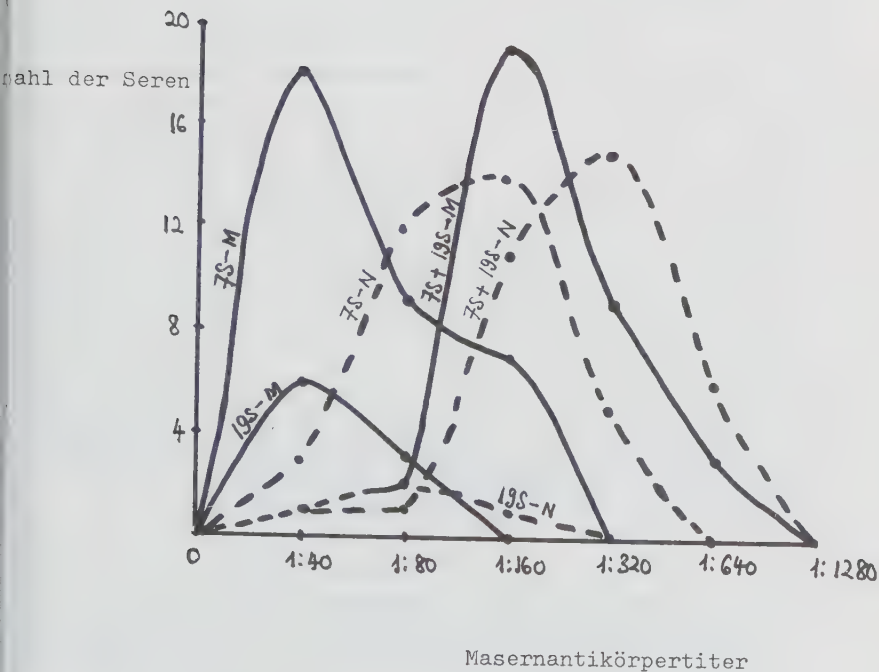
Zur Erklärung der unterschiedlichen Antikörper-Passage durch die Placenta ist es wichtig zu wissen, wie sich die 7S- und die 19S-Antikörper bei Müttern und bei Neugeborenen verhalten: Gibt es für die beiden Arten von Antikörpern unterschiedliche Durchtrittsmechanismen durch die Placenta, und übt eine der beiden Antikörperarten einen Einfluß auf den Transport der Antikörper durch die Placenta aus?

Aus den Verhältnissen der 7S- und 19S-Masernantikörper bei 34 Müttern und deren Neugeborenen ist zu ersehen, daß bei den meisten Serumpaaren, bei 14 der 34 Fälle (41,2%), ein Anstieg des Titers der 7S-Masernantikörper bei den Neugeborenen beobachtet wurde. Diese Neugeborenen und die dazugehörigen Mütter hatten keine 19S-Masernantikörper.

Bei 8 weiteren Serumpaaren (23,5%), bei denen weder im Serum der Mütter noch im Serum der Neugeborenen 19S-Masernantikörper gefunden wurden, blieb der Titer der 7S-Masernantikörper bei den Neugeborenen und bei den Müttern auf der gleichen Höhe. Bei einem Serumpaare (Serumpaare 151^N/152^M), bei dem ebenfalls weder im mütterlichen Serum noch im Nabelschnurserum 19S-Masernantikörper gefunden wurden, war ein Abfall des Titers der 7S-Masernantikörper im Nabelschnurserum festzustellen.

Abb. 9

7S- und 19S-Masernantikörpertiter-Verteilung bei 34 mütterlichen und kindlichen Serumpaaren



--- = Titerverteilung bei den Neugeborenen

— = Titerverteilung bei den Müttern

7S-N = 7S-Antikörper der Neugeborenen

19S-M = 19S-Antikörper der Mütter

Bei 5 der 34 Serumpaare (14,5%) wurde ein Anstieg des Titers der 7S-Masernantikörper im Nabelschnurserum bei gleichzeitigem Abfall des Titers der 19S-Masernantikörper im mütterlichen Serum beobachtet. Bei weiteren 2 Serumpaaren, bei denen für die 19S-Masernantikörper ein Titerabfall zu verzeichnen war, blieb der Titer der 7S-Masernantikörper bei den Müttern und Neugeborenen auf gleicher Höhe. Bei einigen Seren, bei 3 der 34 Serumpaare (8,8 %), wurde im Nabelschnurserum ein Anstieg des Titers der 7S-Masernantikörper von einem Anstieg des Titers der 19S-Masernantikörper begleitet. Sofern die mütterlichen Seren 19S-Masernantikörper enthielten, zeigte sich bei den Neugeborenen häufiger eine Steigerung des 7S-Antikörpergehalts als bei mütterlichen Seren, in denen sich nur 7S-Antikörper fanden. Im Durchschnitt war der Anstieg des 7S-Antikörpertiters jedoch höher, wenn die Mütter keine 19S-Antikörper besaßen.

Bei einem Serumpaare (Serumpaare 37^N/38^M), bei dem der Titer der 7S-Masernantikörper im Nabelschnurserum und im mütterlichen Serum auf gleicher Höhe blieb, wurde ein Anstieg des Titers der 19S-Masernantikörper beobachtet.

Die Untersuchungen über die Beziehung zwischen Ausfall der Luesreaktion und Höhe des Masernantikörpertiters zeigten, daß der Masernantikörpertiter bei Personen, bei denen eine der Seroreaktionen auf Lues positiv war, durchschnittlich etwa um 2 Stufen höher lag als bei Personen ohne positiven Befund.

(Es wurden hier nur Luesreaktionen als solche berücksichtigt, nicht aber ihre klinischen Manifestationen, so daß unspezifische Reaktionen, sog. biologisch falsch positive Reaktionen, miterfaßt sein können).

D I S K U S S I O N

Genaue Kenntnisse über das Zustandekommen der Immunitätslage der Bevölkerung oder eines bestimmten Teils der Bevölkerung sind die VORAUSSETZUNG FÜR ZWECKMÄSSIGE PROPHYLAKTISCHE MASSNAHMEN. Das gilt besonders für solche Infektionskrankheiten, bei denen mit häufigen oder besonders schweren Komplikationen zu rechnen ist und für solche Bevölkerungsgruppen, bei denen wegen Mangelernährung oder aus anderen Gründen eine hohe Komplikationsrate oder ein besonders schwerer, u.U. zur Invalidität führender Verlauf befürchtet werden muß.

Unter den Masernkomplikationen ist die parainfektöse Enzephalitis eine der schwersten. Angaben über die Häufigkeit der parainfektösen Enzephalitis bewegen sich zwischen 1:400 (BONIN 24, TERRY 147) und 1:1000 (KATZ 90 und MILLER 106). FRISCHKNECHT und ULRICH (63) fanden 1962 in der Schweiz bei Masernkomplikationen EEG-Veränderungen bei 40 % der Fälle. Die Verfasser deuten dieses als Symptom einer sehr leichten Masern-Enzephalitis und ordnen es dem "minimalen chronischen Hirnsyndrom" (PAINE) zu. Die Folgen einer derartigen Erkrankung, nämlich gesteigerte Aktivität, leichte Ablenkbarkeit und Konzentrationsschwäche werden nach Ansicht der Verfasser erst im Schulalter manifest.

Nach BONIN (24) soll in den USA etwa jedes 4000. Kind, das an Masern erkrankt, in einer Anstalt für Geisteskranke enden.

Als Ursache für die Masern-Enzephalitis kommt das Masernvirus selbst in Frage. Pathologisch-anatomisch gesehen ist die Masern-Enzephalitis eine perivenöse Herdenzephalomyelitis, im fortgeschrittenen Stadium tritt eine Entmarkung ein. Im

Unterschied zur neuroviralen Infektion, z.B. durch Enteroviren, fehlen bei der Masern-Enzephalitis Ganglienzellschäden. PETTE und KUWERT (126) stellten 1965 im Hinblick auf Demyelinisierung eine Beziehung zwischen Masern und multipler Sklerose zur Diskussion. Die Verfasser hatten komplementbindende Antikörper gegen Masern bei Patienten mit multipler Sklerose in einem höheren Prozentsatz gefunden als bei einer Kontrollgruppe gesunder Personen. Neuerdings wird auch ein Zusammenhang zwischen Masern und der subcutanen sklerosierenden Panenzephalomyelitis (SSPE) diskutiert (40). Die SSPE ist im Gegensatz zu der parainfektösen Masern-Enzephalitis selten. Die Morbidität wird mit 1:1 Million angegeben (40).

Als weitere Komplikationen bei Masern kommen sekundäre bakterielle Infektionen in Frage, z.B. mit Pneumo-, Strepto- oder Staphylokokken. Solche sehr häufigen Komplikationen sind z.B. Bronchopneumonie und doppelseitige Otitis media, die zur Taubheit führen kann.

Überlegungen, ob diesen Komplikationen und der Masernletalität allgemein durch Impfung der Schwangeren abgeholfen werden kann, führten zu folgenden Fragen:

- (A) 1) Wie ist der Verlauf der Masernantikörper während der Gravidität, und in welchem Maße können Masernantikörper der Schwangeren auf das Kind übertragen werden?
- 2) Kann bereits in den letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonaten vom Titer der mütterlichen Masernantikörper auf die Antikörpertiterhöhe im Nabelschnurserum geschlossen werden?

- 3) Welche Beziehungen bestehen zwischen dem Titer der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper der Mutter und dem des Neugeborenen?
 - 4) Welche Beziehungen bestehen zwischen dem 7S-/19S-Antikörperverhältnis bei der Mutter und dem Kind?
- (B) Gibt es Hinweise darauf, daß Einflüsse von außen den Masernantikörpertiter bei Neugeborenen beeinflussen ⁷⁾?

Der Mechanismus der Antikörperübertragung und die Placenta-Struktur

Paul EHRLICH (52) führte 1892 als erster an Mäusen den Nachweis, daß humorale Antikörper durch die Placenta übertragen werden können. Kurz nach der Entdeckung des Diphtherieantitoxins durch v. BEHRING und KITASATO (14) zeigten FISCHL und v. WUNSCHHEIM (57), daß sich Diphtherieantitoxin in zahlreichen Nabelschnurseren befand.

Wegen unterschiedlicher Ergebnisse bei der diaplacentaren Übertragung von Antikörpern bei verschiedenen Spezies stellten KUTTNER und RATNER (97) eine Hypothese auf, wonach eine Beziehung zwischen der anatomischen Struktur der Placenta und der Antikörperübertragung bestehen soll. Nach der Theorie dieser Autoren ist die placentare Permeabilität indirekt proportional zu der Anzahl der Gewebeschichten der Placenta bzw. zu den Scheidewänden zwischen dem mütterlichen und dem foetalen Kreislauf. Beim Menschen, bei dem nur zwei Zellschichten zwischen dem foetalen

7) Vgl. S. 17

und dem mütterlichen Kreislauf liegen, ist die Menge der übertragenen Antikörper sehr hoch.

Im Gegensatz dazu findet beim Schwein, das sechs Zellschichten besitzt, zwischen dem foetalen und dem mütterlichen Kreislauf keine Antikörperübertragung im Uterus statt. Beim Kaninchen soll die Zahl der Zellschichten zwischen mütterlichem und foetalem Kreislauf keine Rolle spielen, denn die Antikörperübertragung erfolgt nach BRAMBELL et al. (28, 29) durch den Dottersack.

Nicht alle Antikörper sind imstande, die Placenta zu passieren. Das Problem der Selektivität ist noch ungeklärt. Eine weitgehende Klärung findet die Frage unter dem Aspekt der Antikörper-Heterogenität. Die Grundthesen über die Heterogenität der Antikörper wurden von LANDSTEINER (98) aufgestellt. Nach ihm kann ein Antigen eine heterogene Population von Antikörpern hervorrufen. Heute kennen wir fünf Immunglobulin-Klassen: IgA-, IgG-, IgM-, IgD- und IgE-Immunglobuline. Die Antikörper-Moleküle einer heterogenen Population sind verschieden in ihren physikalischen, chemischen und immunochemischen Eigenschaften. Die wichtige Rolle der Antikörper-Heterogenität bei der diaplacentaren Antikörperübertragung ist von KABAT (87) betont worden.

HIRSZFELD (81), POLAYES et al. (127) untersuchten die Passage der Isoagglutinine durch die Placenta und fanden keine Isoagglutinine im Nabelschnurserum, was daran liegt, das Isoagglutinine überwiegend IgM-Charakter haben. Andererseits haben verschiedene Autoren (26, 27) gezeigt, daß Anti-A- und Anti-B-Antikörper die Placenta passieren können. Im Nabelschnurserum sind mehr Anti-A- und Anti-B-Antikörper vorhanden, wenn die Mutter Blutgruppe O, nicht aber Blutgruppe A oder B hat (ROSENFELD 135).

Diese Untersuchungsergebnisse deuten alle auf die Rolle der Heterogenität und der Selektivität bei der Antikörperübertragung durch die Placenta hin. Die Selektion der Immunglobuline durch die Placenta

scheint nicht nur von der Molekulargröße der Antikörper abhängig zu sein, denn Agglutinine und Hämolysine im Kaninchen können unbehindert in den Embryo gelangen (BRAMBELL et al. 28). Dagegen ist beim Pferd der Übergang von Agglutininen in den Embryo unmöglich. Nach BRAMBELL scheint die Selektivität der Antikörperübertragung von der Spezifität der Immunglobuline abhängig zu sein.

GITLIN und MORPHIS (66) nehmen bei Mäusen zwei verschiedene Mechanismen der Antikörperübertragung an. Die Autoren haben nachgewiesen, daß bei Mäusen für die menschlichen, die Kaninchen- und die Meerschweinchen-Gammaglobuline die diaplacentare Antikörperübertragung gleich ist. Auf eine andere Weise erfolgt die diaplacentare Passage für die Mäuse- und Pferde-Gammaglobuline. Bei menschlichen und Kaninchen-Gammaglobulinen war das Verhältnis des foetalen Titers zum mütterlichen Titer (sog. f/m Relation) bei normalen und Hypogammaglobulinämie-Mäusen zehnmal höher als das Verhältnis des foetalen Titers zum mütterlichen Titer bei Pferde- und Mäuse-Gammaglobulinen.

Die Autoren stellten weiter fest, daß bei Mäusen mit Hypogammaglobulinämie die diaplacentare Übertragung bei Pferde- und Mäuse-Gammaglobulinen höher liegt als bei normalen graviden Mäusen. Das Verhältnis der foetalen Antikörper zu den mütterlichen Antikörpern war drei- bis viermal so hoch, wie das der foetalen Antikörper zu den mütterlichen Antikörpern bei normal graviden Mäusen. Die Autoren stellten ferner fest, daß bei normalen graviden Mäusen die Menge der foetalen und der mütterlichen Pferde- und Mäuse-Antikörper der bei Mäusen mit Hypogammaglobulinämie entsprach.

GITLIN und MORPHIS haben weiterhin nachgewiesen, daß bei Mäusen die diaplacentare Passage von menschlichen Gammaglobulinen bis zu einem gewissen Grade von der Konzentration der Gammaglobuline im mütterlichen Blut abhängig ist. Bei einer Gammaglobulin-Konzentration von 0,015 mg pro ml im mütterlichen

Serum war das Verhältnis foetal: mütterlich 2:5. Bei einer Gammaglobulin-Konzentration von 2,5 mg pro ml betrug das Verhältnis foetal: mütterlich 1:20. Bei einer mütterlichen Serumkonzentration von 5 mg pro ml betrug das Verhältnis der foetalen Gammaglobuline zu den mütterlichen Gammaglobulinen 1:100, und bei mütterlicher Konzentration zwischen 5-10 mg pro ml wurde ein starker Abfall im Serum der neugeborenen Mäuse beobachtet.

Je geringer also die Konzentration der menschlichen Gammaglobuline im Serum der graviden Mäuse war, desto höher war der Titer bei der diaplacentaren Antikörperübertragung.

Es wird angenommen, daß bei der diaplacentaren Antikörperübertragung beim Menschen ein selektiver aktiver Transportmechanismus mit der Möglichkeit zur Konzentration vorliegt. Diese Annahme wird durch die Untersuchungsergebnisse von PAGE (123) und von ROST und SIEVERT (136) gestützt. PAGE hat gezeigt, daß die linksdrehende Form des Histidins rascher durch die Placenta durchtritt als die rechtsdrehende Form. Das Periston-N mit einem Molekulargewicht von etwa 12 600 wird von der Placentaschranke zurückgehalten (ROST und SIEVERT). Daß die Gammaglobuline mit einem Molekulargewicht von 150 000 nicht zurückgehalten, sondern anscheinend sogar konzentriert werden können, läßt sich u.U. mit der Hypothese von CALMAN und MURRAY (38) über den Abbau und Wiederaufbau der Immunglobuline erklären.

Vergleich des mütterlichen und des Neugeborenen-Masernantikörpertiters

Die Untersuchung von 200 Serumpaaren auf hämagglutinationshemmende Masernantikörper hat ergeben, daß die meisten Neugebore-

nen (49,5 %) den gleichen Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum haben wie die Mütter bei der Entbindung. Bei 36% der Neugeborenen ist der Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum höher als im mütterlichen Serum. 33,5% der Neugeborenen hatten einen doppelt so hohen hämagglutinationshemmenden Masernantikörpertiter wie die Mutter. Eine vierfache Masernantikörperkonzentration im Nabelschnurserum wurde bei vereinzelt Neugeborenen (2 %) gefunden. Ein achtfacher Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum wurde bei 0,5 % der Neugeborenen gefunden. Bei 14,5 % der Neugeborenen war der Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum niedriger als der Titer im mütterlichen Serum ⁸⁾.

Nach diesen Untersuchungsergebnissen zeichnen sich also drei Gruppen ab: Eine erste Gruppe mit gleich hohem Titer von hämagglutinationshemmenden Masernantikörpern im mütterlichen und im Nabelschnurserum, eine zweite Gruppe, in der der Masernantikörpertiter des Neugeborenen höher liegt als der der Mutter und die dritte (kleinste) Gruppe, in der der Titer im Nabelschnurserum niedriger liegt als der im mütterlichen Serum.

Diese Befunde von verschiedenen großen Gruppen in Bezug auf den Titer der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper decken sich weitgehend mit denjenigen von SMITH (142) und BECH (11) bei neutralisierenden und komplementbindenden Masernantikörpern. Entsprechende Ergebnisse zeigten sich auch bei den Untersuchungen von RUCKLE und ROGERS (139). Alle genannten Autoren stellten fest, daß die Konzentration von neutralisierenden und komplementbindenden Masernantikörpern bei Neugeborenen doppelt so hoch sein kann - aber nicht sein muß - wie die Konzentration der Masernantikörper im mütterlichen Serum. SMITH (142) hat sogar eine vierfache Konzentration im Nabelschnurserum festgestellt.

8) Siehe Ergebnisse von Abschnitt 3 (Teil IV), S. 41

Es scheint hier eine Gesetzmäßigkeit vorzuliegen, die sich über die Befunde bei Masern hinaus auch bei anderen viralen und auch bakteriellen Erkrankungen zeigt.

So fanden STEIGMAN und LIPTON (144) in 22 Fällen bei Mutter und Kind übereinstimmende Titerwerte der neutralisierenden Poliomyelitisantikörper vom Typ I, II, III.

ALTEVOGT und OTTE (2) stellten bei einer Untersuchung über neutralisierende Polioantikörper vom Typ I und II fest, daß bei 81% von 195 Serumpaaren ebenfalls die Titerhöhe des Nabelschnurserums und die des mütterlichen Serums gleich waren. (Abweichungen fanden die beiden Autoren allerdings bei Typ III. Kindliche Polioantikörper waren 17mal vorhanden, davon 11mal gegen Typ III, während im mütterlichen Serum Polioantikörper nicht nachgewiesen werden konnten).

BROWN und CARROL (33) fanden bei allen drei Polioarten im Nabelschnurserum und im Serum der Mutter keine Unterschiede in der Antikörperhöhe.

LONGSHORE et al. (102) haben bei St. Louis-Enzephalitis ebenfalls den gleichen neutralisierenden und komplementbindenden Antikörpertiter im mütterlichen Serum und bei Neugeborenen nachgewiesen. KIENITZ und KÜMMEL (93) fanden übereinstimmende Antistaphylolysintiterwerte im Nabelschnurserum und im mütterlichen Serum.

Die erwähnten Ergebnisse wären unserer Gruppe I zuzuordnen, die beiden folgenden der Gruppe II:

BARR und GLENNY (9) haben durch eine Untersuchung der Diphtherie-Antitoxine im Nabelschnurserum und im mütterlichen Serum festgestellt, daß der Diphtherieantitoxintiter im allgemeinen (in 10 von 11 Fällen) höher lag als der Titer der Mutter. Der Diphtherieantitoxintiter im Neugeborenen Serum war in neun von elf Fällen doppelt so hoch wie der Titer im mütterlichen Serum.

STÜCK und SILOMON (145) haben durch Untersuchung des Antistreptolysingehaltes im mütterlichen Serum während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft und im Nabelschnurserum der Neugeborenen nachgewiesen, daß bei etwa einem Drittel der 61 Serumpaare der Antistreptolysintiter bei den Neugeborenen höher war als bei den Müttern.

Bei der Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse, nach denen bei 36% der Fälle die Neugeborenen einen zwei- bis viermal bzw. sogar achtmal so hohen Masernantikörpertiter hatten wie die Mütter, ergeben sich mehrere Fragen:

Gibt es Zellen in der Placenta, die imstande sind, Masernantikörper zu bilden? Können andere Globulinfractionen ausser den Gammaglobulinen die Funktion von Masernantikörpern ausüben oder das Vorhandensein von Masernantikörpern vertauschen?

Es ist nicht ausgeschlossen, daß es außer den Gammaglobulinen noch andere Globulinfractionen gibt, die Masernantikörpereigenschaft zeigen, zumal bekannt ist, daß in der Natur Stoffe vorkommen, die, ohne Antikörper zu sein, mit Antigenen reagieren können. Dazu gehören z.B. die aus Pflanzensamen extrahierten Lektine, die in der Blutgruppenserologie zur Agglutination von Erythrozyten verwendet werden können. Über derartige Stoffe bei Neugeborenen ist jedoch nichts bekannt.

Die von DANCIS et al. (45) durchgeführten Untersuchungen mit ^{14}C markiertem Glykokoll sowie die Untersuchungen von BARDAWIL et al. (7) mit fluoreszierenden Antikörpern von COONS (41, 42) haben gezeigt, daß die normale Placenta in vitro gewisse Alpha- und Beta-Globuline bildet, nicht aber Albumine und Gamma-Globuline.

Für unsere Untersuchung kann man bei 14,5% der Neugeborenen, deren Masernantikörpertiter niedriger war als der der Mutter, eine Störung bei der aktiven diaplacentaren Masernantikörperübertragung annehmen oder, entsprechend der Hypothese von CALMAN und MURRAY (38), eine Störung im Abbaumechanismus und Wiederaufbaumechanismus der Antikörper. Man kann aber auch eine Neutralisierung der Antikörper durch Masernantigene annehmen, falls es sich nicht um die übliche Fehlerbreite beim Laboratoriumsbefund handelt. Bisher war es nicht möglich, durch experimentelle Untersuchungen die Theorie von einer Störung im Abbau der mütterlichen Antikörper und in

Wiederaufbau zum kindlichen Antikörper zu überprüfen.

Die Neugeborenen mit sehr niedrigem Masernantikörpertiter könnten theoretisch gleich in der ersten Lebenswoche eine klinische Maserninfektion zeigen. Solche Fälle sind jedoch erfahrungsgemäß sehr selten. In der Literatur sind nur ganz wenige Fälle von Maserninfektion in der ersten Lebenswoche beschrieben worden. KUGEL (96) hat von einem Frühgeborenen mit Masernexanthem berichtet. Bei diesem Fall kann es sich aber auch um eine Störung der diaplacentaren Masernantikörperübertragung gehandelt haben oder um eine Mutter, die keine Masernantikörper besaß.

RUCKLE und ROGERS (139) haben auf den Fall einer Mutter hingewiesen, die klinisch keine Maserninfektion durchgemacht hatte und bei der keine Masernantikörper im Serum gefunden wurden. Ihr Neugeborenes hatte ebenfalls keine Masernantikörper.

Unsere Untersuchungen bestätigen, daß es sehr selten vorkommt, daß der kindliche Masernantikörpertiter niedriger liegt als der Titer der Mutter. Zur Klärung der Ursachen dieser Erscheinung ergaben sich jedoch keine neuen Gesichtspunkte.

HOLY (84) hat Untersuchungen durchgeführt, um festzustellen, ob der Reifegrad des Neugeborenen einen Einfluß auf den Antikörpertiter besitzt. Mittels des Hämagglutinationshemmtestes hat er Grippe- und Mumpsantikörper bei 69 Frühgeborenen und 114 Reifgeborenen untersucht. Der Autor hat festgestellt, daß der Antikörpertiter im Nabelschnurserum der Frühgeborenen im allgemeinen niedriger ist als der Titer im Serum der Mütter. Im Nabelschnurserum der Reifgeborenen dagegen war allgemein der Titer höher als im mütterlichen Serum. Auch sinkt der Titer bei Frühgeborenen in den ersten

Lebenswochen schneller bis zur Negativität als bei Reifgeborenen. HOLY kam zu dem Schluß, daß bei Reifgeborenen eine Konzentrationsfähigkeit der Placenta vorhanden ist, weswegen der Antikörpertiter im Nabelschnurserum höher sei als der Titer im mütterlichen Serum.

Masernantikörpertiter-Verlauf während der Gravidität

Untersuchungen über den Verlauf des Masernantikörpertiters während der Gravidität beim Menschen liegen unseres Wissens bisher nicht vor. Unsere vergleichende Untersuchung hat ergeben, daß der Masernantikörpertiter in den letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonaten bei über der Hälfte der Mütter (bei 68 von 120 Frauen, 56,7%) auf der gleichen Höhe blieb. Das deckt sich mit einem Ergebnis von BECH (11), der bei zwei Simiam-Affenmüttern während einer Untersuchungszeit von 200 Tagen keinen wesentlichen Verlust von komplementbindenden Masernantikörpern feststellen konnte.

Zu einem Antikörpertiterabfall im Verlauf der letzten Schwangerschaftsmonate kam es bei 41 Müttern (34,2%). Diesem Titerabfall entsprach ein Titeranstieg im Nabelschnurserum der Neugeborenen.

Über Antikörpertiterabfall beim Menschen berichteten am Beispiel des Antistreptolysins STÜCK und SILOMON (145). Bei 46 Müttern fanden sie während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft eine Tendenz zum Sinken des Titers. Es wurde ein mittlerer monatlicher Titerverlust von 6,4% errechnet.

In unserer Untersuchung über die Beziehung zwischen Schwangerschaftsmonat und Masernantikörpertiterhöhe in den letzten vier Schwangerschaftsmonaten bei 230 unausgewählten Seren kamen wir in diesem Zusammenhang zu dem Ergebnis, daß der Masernantikörpertiter zwischen Mens VII und Mens IX fast konstant bleibt, danach

aber, zunächst allmählich, zur Entbindung hin stärker absinkt ⁹⁾.

Betrachtet man unsere beiden Ergebnisse im Zusammenhang, so läßt sich feststellen, daß sich zwar allgemein eine Tendenz zum Titerabfall zeigt, daß dieses statistische Ergebnis für den konkreten Fall jedoch nicht einfach übernommen werden kann: Der allgemeine Titerabfall ist ein statistisch errechneter Durchschnittswert, der sich aus einem wirklich auftretenden Titerabfall bei nur einem Teil der Fälle herleitet, während der Titer in den übrigen Fällen konstant bleibt (in unserem Fall war das Verhältnis 56,7% : 34,2%) ¹⁰⁾.

Kann vom mütterlichen Antikörpertiter auf die Höhe des kindlichen Antikörpertiters geschlossen werden?

Die vergleichende Untersuchung des Masernantikörpertiters der Neugeborenen und der Mütter zu Beginn der letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonate ergab keine festen Anhaltspunkte dafür, daß von der Höhe des mütterlichen Antikörpertiters in den letzten Schwangerschaftsmonaten auf die Höhe des Antikörpertiters im Nabelschnurserum des Neugeborenen geschlossen werden kann.

In extremen Fällen wurde z.B. bei einem mütterlichen Masernantikörpertiter von 1 : 160 (Serum No. 203) in Mens VII ein Titer von 1 : 40 bei dem entsprechenden Neugeborenen (Serum No. 204) gefunden, ein anderes Mal war das Verhältnis 1 : 160/1 : 640 (Serum No. 699M, Mens VII und 700N).

9) Siehe S. 35 und S. 36

10) Siehe Ergebnisse von Abschnitt 2, S. 35

Beim Vergleich des Titers der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper im Nabelschnurserum mit dem Titer der Mutter zu Beginn der letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonate wurde festgestellt, daß 47% der Neugeborenen und der Mütter zu Beginn der letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonate den gleichen Masernantikörpertiter hatten.

Bei 31% der Neugeborenen stellten wir einen niedrigeren Masernantikörpertiter fest als bei den jeweiligen Müttern zu Beginn der letzten 4 bis 5 Schwangerschaftsmonate.

Exkurs

Eine weitere Untersuchung des Masernantikörpertiters der gleichen Mütter bei der Entbindung verglichen mit dem Titer ihrer Neugeborenen ergab, daß 54% der Neugeborenen den gleichen Masernantikörpertiter hatten wie die Mütter. Bei 33% der Fälle war der Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum höher als im Serum der Mutter bei der Entbindung. Bei einer großen Zahl der Neugeborenen wurde eine zwei- bis vierfache, in einzelnen Fällen sogar eine achtfache Konzentration im Nabelschnurserum beobachtet.

Nur in 13 Fällen hatten die Mütter bei der Entbindung einen höheren Masernantikörpertiter als die Neugeborenen.

Aus dem Vergleich dieser und der oben erwähnten Untersuchung ergab sich, daß im Verlauf der letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonate Verschiebungen des Masernantikörpertiters zwischen Mutter und Foetus auftraten.

Diese Befunde können folgendermaßen interpretiert werden: Die Ergebnisse scheinen ein deutlicher Hinweis darauf zu sein, daß die diaplacentare Masernantikörperübertragung vorwiegend gegen Ende der Gravidität stattfindet. Die Untersuchungsergebnisse könnten dann eine Bestätigung der Ergebnisse einer ganzen Reihe von Forschern sein (DANCIS et al. 45, 46, de MURALT 110). Die Durchlässigkeit der Placenta für die Antikörper nimmt während der foetalen Entwicklung ständig zu, wie Untersuchungen

über den Gehalt des foetalen Serums an Antistreptolysinen (HANSON et al. 71, 72, KÖHLER et al. 94) und an Antistaphylolysinen (OSBORN 120) ergeben haben. ROULET und de MURALT (137) haben gezeigt, daß der Gammaglobulingehalt der Amnionflüssigkeit im Verlauf der Schwangerschaft allmählich ansteigt. In der 8. bis 12. Schwangerschaftswoche beträgt der Gammaglobulingehalt durchschnittlich 10,5 mg%, zwischen der 37. und 42. Schwangerschaftswoche hingegen 51 mg%. In den letzten Schwangerschaftswochen konnten die beiden Autoren die γ_G - und γ_A - und die

γ_M -Globuline in der Amnionflüssigkeit regelmäßig nachweisen, in der ersten Schwangerschaftswoche dagegen nicht. de MURALT (110, 111) hat gezeigt, daß die Gammaglobuline im Nabelschnurserum des Foetus schon im vierten Schwangerschaftsmonat vorhanden sind und daß vom vierten Schwangerschaftsmonat an der Gammaglobulinwert relativ und absolut zunimmt. Es muß geschlossen werden, daß die Placenta erstens einen Differenzierungsmechanismus enthält, der bewirkt, daß nicht alle Proteine des mütterlichen Serums auch im kindlichen Serum zu finden sind. Zum anderen muß ein Anreicherungsmechanismus existieren, der wohl von der Höhe des vorhandenen Antikörpertiters mitbeeinflusst wird.

Rein theoretisch ist es auch vorstellbar, daß es Hemmsubstanzen gibt, die die Entwicklung bestimmter Proteine hinauszögern und damit, bei gleichem Eiweißgehalt, ermöglichen, daß andere Proteine, z.B. Antikörper, vermehrt im Nabelschnurserum enthalten sein können.

Eine andere Erklärung für den vermehrten Antikörpergehalt im Nabelschnurserum fand EDSALL (51). Nach seiner Hypothese erfolgt der Übergang der Antikörper von der Mutter auf das Kind schneller als der Abbau der Antikörper im foetalen Kreislauf. Er nimmt an, daß sich aus diesem Grunde eine Erhöhung des Antikörperspiegels der Frucht mit Annäherung der Geburt ergibt.

Abhängigkeit der kindlichen Masernantikörpertiterhöhe von der mütterlichen Titerhöhe bei der Entbindung und die Frage der Indikation der Masernimpfung während der Gravidität

Zur Frage der Abhängigkeit der kindlichen Masernantikörpertiterhöhe von der mütterlichen Titerhöhe ergab sich: Je niedriger der mütterliche Titer war, desto niedriger war der Antikörpertiter im Nabelschnurserum zum Zeitpunkt der Geburt, wobei das Verhältnis des mütterlichen Titers zum kindlichen Titer im allgemeinen etwa 1:1 betrug (siehe Abb. 8 S. 45).

Diese Untersuchungen zeigen, daß ein hoher Masernantikörpertiter der Mutter bei der Entbindung die Voraussetzung ist für eine maximale passive Immunisierung des Neugeborenen gegen Masern in den ersten Lebensmonaten.

Weiterhin zeigen die Untersuchungen, daß ein höherer Titer der mütterlichen Masernantikörper zu keiner Hemmung der diaplacentaren Antikörperübertragung führt.

GITLIN und MORPHIS (66) sind dagegen durch Injektion von menschlichen Gammaglobulinen bei graviden Mäusen zu folgendem Ergebnis gekommen: Je niedriger der Gammaglobulinspiegel im Serum der Mäuse war, desto höher war die diaplacentare Antikörperübertragung - eine höhere Gabe von Gammaglobulinen dagegen hatte eine Hemmung der Antikörperübertragung zur Folge. Diese Ergebnisse von GITLIN und MORPHIS bei Mäusen sind nach unseren Untersuchungen nicht auf Menschen übertragbar.

Kommen wir auf die praktische Frage der Impfung zurück; Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sollte - zum Schutz der Neugeborenen in den ersten Lebensmonaten - den Schwangeren bei epidemiologisch bedingter Indikation zu einer Masernimpfung geraten werden; denn eine Impfung der Schwangeren führt auf dem Umweg über einen Booster-Effekt zu einer Antikörpererhöhung bei den Schwangeren, die durch

die diaplacentare Übertragung sich zugleich auf die Kinder auswirkt. 11)

Für eine Impfung sprechen z.B. auch die Ergebnisse von VALQUIST (153) bei einer experimentellen Impfung von 27 Schwangeren gegen Diphtherie in der zweiten Hälfte der Gravidität. Nachdem den Schwangeren zwei- bis dreimal Diphtherietoxoid injiziert worden war, zeigten sich bei der Entbindung erhöhte Diphtherie-Antitoxintiter im mütterlichen Serum und im Neugeborenen Serum. Die Antitoxintiter waren bei Müttern und Kindern fast gleich.

Bei einer solchen Impfung ist zu fragen, ob Nebenerscheinungen und Komplikationen bei Schwangeren auftreten können und ob Embryopathien entstehen. Der Verdacht, daß die Gefahr einer Embryopathie besteht, wäre dann besonders naheliegend, wenn Embryopathien nach Masernerkrankung von Schwangeren bekannt geworden wären. Bisher gibt es nur sehr wenige Mitteilungen darüber, wie überhaupt Erfahrungen über Impfungen von Schwangeren noch sehr gering sind.

PACKER (122) wies in einer Literaturübersicht auf sechs Fälle von Mißbildungen bei Kindern nach Masern in der Frühschwangerschaft hin. Das Leben der Mutter war dabei in keinem Falle gefährdet. GUDNADOTTIR et al. (68) berichteten von sieben Schwangeren, die in der Zeit zwischen dem zweiten und dem achten Schwangerschaftsmonat geimpft wurden. Dabei waren die Reaktionen auf die Impfung nicht schwerer als bei nichtschwangeren Frauen.

11) Nach dem WHO-Report (159) wird vorsichtshalber während der Gravidität die Masernschutzimpfung als Kontraindikation angesehen. Das Council of Environmental and Public Health USA (43) sieht eine Schwangerschaft nicht als Kontraindikation gegen die Verwendung eines Lebendimpfstoffes an. Die amerikanischen Behörden raten zur Zurückhaltung bei der Lebendimpfung in der Schwangerschaft (BONIN 25).

Auswertung der Differenzierung der Masernantikörper nach ihrem Molekulargewicht

Die Ergebnisse der Untersuchung auf Empfindlichkeit gegen Mercaptoäthanol der Neugeborenen- und mütterlichen Seren bestätigen, daß sowohl im Nabelschnurserum als auch im mütterlichen Serum vorwiegend 7S-Masernantikörper vorhanden sind. Es zeigt sich ferner, daß es sich bei der diaplacentaren Masernantikörperübertragung vorwiegend um die 7S-Antikörper handeln muß (siehe Abbildung 9, S. 49). Bei einzelnen Neugeborenen konnten geringe Mengen von 19S-Masernantikörpern im Nabelschnurserum festgestellt werden. Bei einer geringen Zahl von Neugeborenen kann man danach eine diaplacentare Übertragung von 19S-Masernantikörpern in den letzten Schwangerschaftsmonaten in Betracht ziehen.

Die Untersuchungen von PUTNAM (130), ROULET und de MURALT (137) stützen die Annahme, daß 19S-Masernantikörper diaplacentar übertragen werden. Nach PUTNAM können dem Foetus in sehr geringem Maß 19S-Antikörper der Mutter durch die Placenta übertragen werden. ROULET und de MURALT zeigten durch eine Untersuchung von Amnionflüssigkeitsproben, daß in den letzten Schwangerschaftsmonaten γ_G -Globuline regelmäßig, γ_M -Globuline in etwa der Hälfte der Fälle vorhanden waren.

Diese Ergebnisse sprechen gegen die ultrazentrifugal-analytischen Befunde von FRANKLIN und KUNKEL (61), nach denen die Neugeborenen keine γ_M -Globuline besitzen.

Weiterhin zeigen unsere Untersuchungsergebnisse, daß die 19S-Masernantikörper keinen Einfluß auf den Transport der 7S-Masernantikörper durch die Placenta haben. Der Anstieg des Titers der 7S-Masernantikörper im Nabelschnurserum bei einem gleichzeitigen Abfall des Titers der 19S-Masernanti-

körper, der bei 5 der 34 Serumpaare beobachtet wurde, könnte durch die Hypothese von CALMAN und MURRAY (38) erklärt werden.

Beziehung zwischen der Höhe des Masernantikörpertiters und positiver Seroreaktion auf Lues nach den vorliegenden Ergebnissen:

Bisher wurde angenommen, daß der Masernantikörpertiter bei Nichtschwangeren nur bei Boosterung steigt (BECH 12, KAHLOW 88). Unsere Untersuchungen bei der Prüfung auf Mercapto-äthanolempfindlichkeit der Seren mit positiver Seroreaktion auf Lues zeigen, daß diese im Vergleich zu den Seren mit negativer Reaktion höhere Antikörpertiter gegen Masern haben. Es ergab sich bei den Untersuchungen eine Titererhöhung um zwei Stufen, wovon jedoch beim jetzigen Stand der Untersuchung keine Schlußfolgerungen gezogen werden können.

Zusammenfassung

Zur Klärung der Masernimmunität bei Schwangeren in den letzten Monaten der Gravidität und zur Zeit der Geburt und bei Neugeborenen wurden insgesamt 907 Seren von Schwangeren und Neugeborenen auf hämagglutinationshemmende Antikörper gegen Masern untersucht, darunter 359 Serumpaare (mütterliche Seren und Nabelschnurseren der entsprechenden Kinder).

In den letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonaten blieb bei mehr als der Hälfte (56,7%) der 120 untersuchten Schwangeren der Masernantikörpertiter auf der gleichen Höhe. Bei 34,2 % der Mütter kam es zu einem Titerabfall. Dieser Titerabfall war von einem Titeranstieg in den Nabelschnurseren begleitet. Bei 9,1% der Mütter wurde ein Anstieg des Titers festgestellt.

Zwischen dem Schwangerschaftsmonat und der Masernantikörpertiterhöhe ließ sich (bei 230 unausgewählten Schwangerensenen) eine Beziehung feststellen: Der Masernantikörpertiter fällt in den letzten Wochen vor der Entbindung geringfügig ab. Eine Signifikanz dieser Verschiebung ließ sich nicht sicher darstellen.

Der Vergleich der Titer der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper der Mütter und der Neugeborenen bei 200 Serumpaaren ergaben:

- 1) Die meisten Neugeborenen (49,5% der untersuchten Fälle) zeigten den gleichen Masernantikörpertiter wie die Mütter bei der Entbindung.
- 2) Bei 33,5% der Neugeborenen wurde ein doppelt so hoher Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum gefunden wie bei den Müttern. Eine vierfache Masernantikörpertiterhöhe im Nabelschnurserum wurde bei 2% gefunden, eine achtfache bei 0,5% der Neugeborenen.
- 3) Bei 14,5% der Neugeborenen war der Masernantikörpertiter niedriger als im mütterlichen Serum.
- 4) Die Übertragung der Masernantikörper scheint gegen Ende der Gravidität stärker zuzunehmen.

Zur Frage nach der Möglichkeit, schon in den letzten vier bis fünf Schwangerschaftsmonaten vom mütterlichen Antikörpertiter auf die Masernantikörpertiterhöhe im Nabelschnurserum zu schließen, ergab sich folgendes:

47% der Nabelschnurseren zeigten den gleichen Masernantikörpertiter wie die Seren der entsprechenden Mütter in Mens VI oder Mens VII. Bei 31% der Mütter war der Masernantikörpertiter höher als im Nabelschnurserum, dagegen hatten 22% der Neugeborenen einen höheren Titer als die Mütter in Mens VI, Mens VII oder Mens VIII.

In extremen Fällen wurde außerdem bei einem mütterlichen Masernantikörpertiter von 1: 160 (Serum No. 203 in Mens VII) ein Titer von 1: 40 bei dem entsprechenden Neugeborenen (Serum No. 204) gefunden, ein anderes Mal war das Verhältnis 1: 160/1: 640 (Serum No. 699M, Mens VII und 700N).

Es kann also grundsätzlich nicht vom mütterlichen Antikörpertiter in den letzten Schwangerschaftsmonaten auf die Höhe des Titers im Nabelschnurserum geschlossen werden.

Ein hoher Masernantikörpertiter der Mutter ist jedoch die Voraussetzung für eine maximale passive Immunisierung des Neugeborenen gegen Masern in den ersten Lebensmonaten, da das Verhältnis der mütterlichen Titerhöhe zum kindlichen Titer im allgemeinen 1:1 war.

Je niedriger der mütterliche Titer war, desto geringer war der Anstieg im Nabelschnurserum zum Zeitpunkt der Geburt.

Nach diesen Ergebnissen sollte man zum Schutz der Kinder - besonders in den Ländern Afrikas, Asiens und Lateinamerikas - die Schwangeren gegen Masern impfen.

Zur Feststellung des Verhältnisses von 7S- und 19S-Immunglobulinen erwies sich die Gelfiltration als ungeeignet. Dagegen zeigte sich die Prüfung auf Mercaptoäthanolempfindlichkeit (bei 132 Seren) als eine geeignete Methode zur Differenzierung des Anteils von IgG- und IgM-Antikörpern am Gesamttiter. Im Nabel-

schnurserum fanden sich erwartungsgemäß überwiegend 7S-Antikörper.

Die Ergebnisse der Untersuchung mit dem Mercaptoäthanolverfahren zeigten, daß die 19S-Masernantikörper keinen Einfluß auf den Transport der 7S-Masernantikörper durch die Placenta haben.

Der Mechanismus der diaplacentaren Übertragung von Immunglobulinen sowie die Frage der Antikörpersynthese in der Placenta wurden unter Berücksichtigung anderer Arbeiten diskutiert.

Zur Feststellung, ob nicht für Masern unspezifische Umstände den Antikörpertiter gegen Masern beeinflussen können, wurden Seren mit positiven Seroreaktionen auf Lues mit folgenden Ergebnissen untersucht:

Der Masernantikörpertiter war bei (50) Personen mit positiver Seroreaktion auf Lues durchschnittlich um etwa zwei Titerstufen höher als bei negativen Kontrollen. Diese Titersteigerung betraf hauptsächlich die 7S-Antikörper.

Tabelle 1

Die Wirkung der Aufbewahrungstemperatur von -22°C auf den Titer der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper.

Lfd.No.	Serum No.	Titer der hämagglutinationshemmenden Antikörper bei der I. Untersuchung	Titer der hämagglutinationshemmenden Antikörper bei der II. Untersuchung	Aufbewahrungszeit in Monaten	Veränderungen im Antikörpertiter
1	117	1:320	1:160	10	-1
2	053	1:320	1: 80	10	-2
3	958	1:320	1:320	9	=
4	158	1:320	1:320	5	=
5	166	1:320	1:160	5	-1
6	170	1:320	1:320	5	=
7	391 ^N	1:160	1:160	10	=
8	129 ^N	1:160	1:160	10	=
9	149 ^N	1:160	1:160	5	=
10	083	1:160	1: 40	10	-2
11	127 ^N	1: 80	1: 80	11	=
12	609 ^N	1: 80	1: 80	2	=
13	13	1: 80	1: 80	8	=
14	146	1: 80	1: 80	5	=
15	162	1: 80	1: 80	5	=
16	174	1: 80	1: 80	5	=
17	194	1: 80	1: 80	5	=
18	623 ^N	1: 40	1: 40	2	=
19	393 ^N	1: 40	1: 40	4	=
20	728	1: 40	1: 40	11	=

- 1: 1 Stufe Titerabfall

- 2: 2 Stufen Titerabfall

=: keine Veränderungen im Titer

N: Nabelschnurserum

Tabelle 2

Masernantikörpertiterabfall in den letzten 4 bis 5 Schwangerschaftsmonaten und Titerkonzentrierung im Nabelschnurserum der Neugeborenen.

Lfd.Nr.	Serum No. der Mutter	Serum No. des Neugeborenen	Verhältnis N: M ₂	Verhältnis M ₂ : M ₁
1	6515/10004	71	8:1	1:4
2	5512/10006	91	4:1	8:1
3	6291/10007	131	4:1	1:1
4	14801/17001	363	4:1	1:1
5	4671/10041	15	2:1	1:2
6	4550/10042	17	2:1	1:4
7	5518/10051	29	2:1	1:1
8	5304/10048	33	2:1	1:2
9	5821/10049	37	2:1	1:2
10	5517/10050	43	2:1	1:1
11	5505/10052	45	2:1	1:1
12	6512/10056	55	2:1	1:6
13	4840/10057	73	2:1	1:2
14	6520/10059	95	2:1	1:1
15	5309/10069	103	2:1	1:1
16	5097/10068	109	2:1	1:2
17	4964/10070	123	2:1	1:2
18	6523/10071	145	2:1	1:1
19	15923/17003	337	2:1	1:2
20	16630/17004	365	2:1	1:2

Tabelle 2 (Fortsetzung)

21	14610/17020	398	2:1	1:8
22	14966/17028	406	2:1	1:2
23	16297/17040	409	2:1	1:1
24	15750/17038	439	2:1	1:1
25	14976/17035	448	2:1	1:2
26	14981/17036	473	2:1	1:2
27	204/10020	479	2:1	1:1
28	896/10005	489	2:1	1:1
29	688/10024	505	2:1	1:1
30	16636/17140	513	2:1	1:4
31	11185/10084	537	2:1	1:1
32	201/999	587	2:1	1:1
33	5527/10080	113	2:1	1:2

$M_2 : M_1$ = Masernantikörpertiter der Mutter bei der Entbindung im Verhältnis zum Antikörpertiter der Mutter zu Beginn der letzten 4 bis 5 Schwangerschaftsmonate

$N : M_2$ = Masernantikörpertiter im Nabelschnurserum im Verhältnis zum Masernantikörpertiter der Mutter bei der Entbindung

Statistische Berechnung der Signifikanz der Mittelwerte der Masernantikörpertiter nach der χ^2 -Formel von PEARSON

Titer	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	Gesamtzahl der Seren
VII	d_{11}	d_{12}	d_{13}	d_{14}	d_{15}	a
Schwangerschaftsmonat VIII	d_{21}	d_{22}	d_{23}	d_{24}	d_{25}	b
IX	d_{31}	d_{32}	d_{33}	d_{34}	d_{35}	c
X	d_{41}	d_{42}	d_{43}	d_{44}	d_{45}	d
Gesamtzahl der Seren	e	f	g	h	i	K

$$a = (d_{11} + d_{12} + d_{13} + d_{14} + d_{15})$$

$$e = (d_{11} + d_{21} + d_{31} + d_{41})$$

$$K = (a + b + c + d) = (e + f + g + h + i)$$

Titer	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	Gesamtzahl der Seren
VII	β_{11}	β_{12}	β_{13}	β_{14}	β_{15}	m
Schwangerschaftsmonat VIII	β_{21}	β_{22}	β_{23}	β_{24}	β_{25}	n
IX	β_{31}	β_{32}	β_{33}	β_{34}	β_{35}	o
X	β_{41}	β_{42}	β_{43}	β_{44}	β_{45}	p
Gesamtzahl der Seren	q	r	s	t	u	U

$$\beta_{11} = \frac{a \cdot e}{K}$$

$$\beta_{23} = \frac{c \cdot g}{K}$$

$$m = (\beta_{11} + \beta_{12} + \beta_{13} + \beta_{14} + \beta_{15})$$

$$q = (\beta_{11} + \beta_{21} + \beta_{31} + \beta_{41})$$

$$U = (m + n + o + p) = (q + r + s + t + u)$$

Titer	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	Gesamtzahl der Seren
VII	δ_{11}	δ_{12}	δ_{13}	δ_{14}	δ_{15}	A
Schwangerschaftsmonat VIII	δ_{21}	δ_{22}	δ_{23}	δ_{24}	δ_{25}	B
IX	δ_{31}	δ_{32}	δ_{33}	δ_{34}	δ_{35}	C
X	δ_{41}	δ_{42}	δ_{43}	δ_{44}	δ_{45}	D
Gesamtzahl der Seren	E	F	G	H	I	χ^2

$$\delta_{11} = \frac{(\alpha_{11} - \beta_{11})^2}{\beta_{11}}$$

$$\delta_{23} = \frac{(\alpha_{23} - \beta_{23})^2}{\beta_{23}}$$

$$A = (\delta_{11} + \delta_{12} + \delta_{13} + \delta_{14} + \delta_{15})$$

$$E = (\delta_{11} + \delta_{21} + \delta_{31} + \delta_{41})$$

$$\chi^2 = (A + B + C + D) = (E + F + G + H + I)$$

$\chi^2 \geq 21$ signifikant mit $\alpha = 5\%$

Fortsetzung S. 75

Absolute Werte

IST

Titer	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	Gesamtzahl der Seren
Schwanger- VII	1	12	14	7	6	40
schafts- VIII	2	14	17	7	3	44
monat IX	0	6	13	5	1	26
X	4	53	36	18	2	120
Gesamtzahl der Seren	7	85	80	37	6	230

SOLL

Titer	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	Gesamtzahl der Seren
Schwanger- VII	1,2	14,8	13,9	6,4	2,6	40
schafts- VIII	1,3	16,3	15,4	7,1	2,8	44
monat IX	0,8	9,6	9,0	4,2	1,7	26
X	3,7	44,3	41,7	19,3	7,9	120
Gesamtzahl der Seren	7	85	80	37	6	230

$$\frac{(\text{IST} - \text{SOLL})^2}{\text{SOLL}}$$

Titer		$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	Gesamtzahl der Seren	
Schwanger- schafts- monat	VII	0,03	0,53	0,071	0,562	4,44	1,10	6,733
	VIII	0,376	0,324	0,166	0,001	1,224	3,281	5,372
	IX	0,80	1,35	1,777	0,52	0,288	0,128	4,495
	X	0,024	1,708	0,003	0,087	0,102	0,390	3,114
Gesamtzahl der Seren		1,230	3,912	2,817	0,802	6,054	4,899	19,714

$$\chi^2 = 19,714$$

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1

Die Struktur des γ _G-Antikörpermoleküls

S. 10

Abb. 2

S. 33

Vergleich des Titors der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper im Nabelschnurserum der Neugeborenen mit dem Titer der Mutter zu Beginn der letzten 4 bis 5 Schwangerschaftsmonate bei 100 Serumpaaren

Abb. 2A

S. 34

Schwankungsbereiche der Titer in den letzten 4 - 5 Schwangerschaftsmonaten

Abb. 3

S. 38

Verhältnis des Titors der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper in den letzten 4 - 5 Schwangerschaftsmonaten zum Titer bei der Geburt bei 120 Müttern

Abb. 4

S. 39

Beziehung zwischen Schwangerschaftsmonat und dem Titer der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper

Abb. 4A

S. 40

Schwankungsbereiche der Titer-Mittelwerte

Abb. 5

S. 41

Vergleich des Titors der hämagglutinationshemmenden Masernantikörper im Nabelschnurserum mit dem Titer der Mutter bei der Entbindung bei 200 Serumpaaren

Abb. 6

S. 42

Schwankungsbereiche der Titer zur Zeit der Entbindung

Abb. 7

S. 44

Verteilung der Titer der hämagglutinationshem-
menden Masernantikörper bei Müttern und Neuge-
borenen
Gesamtzahl der Seren: 400

Abb. 8

S. 45

Abhängigkeit der Höhe des Titers der hämagglu-
tinationshemmenden Masernantikörper der Neuge-
borenen von der Titerhöhe der Mütter zum Zeit-
punkt der Entbindung bei 200 Serumpaaren

Abb. 9

S. 49

7S- und 19S-Masernantikörpertiterverteilung bei
34 mütterlichen und kindlichen Serumpaaren

Literatur

- 1) ADA, L.G., STONE, J.D.:

Electrophoretic studies of virus-red cell interaction:
Mobility gradient of cells treated with viruses of the influenza
group and the Receptor-Destroying Enzyme of v. Cholerae.

Brit. J. Exp. Path. 31 263 (1950)

- 2) ALTEVOGT, R. und OTTE, H.J.:

Neutralisierende Antikörper gegen Poliomyelitis bei Müttern
mit ihren Neugeborenen.

Z. Immun - Forsch. 124 197-205 (1962)

- 3) ARMSTRONG, S.H. Jr., McLEOD, K., WOLTER, J. und KUKRAL, J.:

The comparison of Albumin and Gammaglobulin turnover times in
the normal and severe cardiac failure of varied cause.

J. Clin. Invest. 32 552 (1953)

- 4) ARTENSTEIN, M. and WEINSTEIN, L.:

Simultaneous infection with the viruses of chickenpox and
measles.

J. Pediat. 62 156 (1963)

- 5) ASANTE, R.O.

Measles at a rural hospital (A retrospective Review of 125 cases)
Ghana Medical Journal 4 234 (1969)

6) BANGHAM, D.R.:

The transmission of homologous serum proteins to the foetus and to the amniotic fluid in the rhesus monkey.

J. Physiol. (London) 153 265 (1960)

7) BERDAWIL, W.A., BENJAMIN, L., TOY, D. and HERTIG, A.T.:

Localisation of homologous plasma proteins in the human placenta by fluorescent antibody.

Amer. J. Obstet. Gynec. 75 708 (1958)

8) BAKER, R.F., GORDON I., RAPP, F.:

Electron-dense crystallites in nuclei of human amnion cells infected with measles virus.

Nature 185 790 (1960)

9) BARR, M., GLENNY, A.T. and RANDALL, K.J.:

Concentration of diphtheria antitoxin in cord blood and rate of loss in babies.

Lancet 2 324 (1949)

10) BAUER, K.F.:

Das Gammaglobulin-Komponentensystem.

Medizin. Grundlagenforsch. Bd. III 381

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1960)

11) BECH, V.:

Titers of complement fixing measles antibodies in sera from simian and human babies.

Acta path. et microbiol. Scan. 53 104 (1961)

12) BECH, V.:

Titer of complement fixing antibodies in sera collected at random from healthy persons in Copenhagen.

Acta path. et microbiol. Scan. 50 322 (1960)

13) BECH, V.:

Measles epidemics in Greenland.

Amer. J. Dis. Child. 103 252 (1962)

14) von BEHRING, E. und KITASATO, S.:

Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren.

Dtsch. med. Wschr. 16 1113 (1890)

15) BENNICH, H.H., ISHIZAKA, K., JOHANSSON, S.G.O., ROWE, D.S., STANWORTH, D.R., TERRY, W.D.:

Immunglobulin E: A new class of human Immunglobulin.

Immunology 15 323 (1968)

16) BENYESH, M., POLLARD, E.C., OPTON, E.M., BLACK, F.L., BELLAMY, W.D. and MELNICK, J.L.:

Size and structure of ECHO, poliomyelitis and measles virus determined by ionizing radiation and ultrafiltration.

Virology 5 256 (1958)

17) BLACK, F.L.:

Measles antibodies in the population of New Haven, Connecticut.

J. Immunol. 83 74 (1959)

18) BLACK, F.:

Measles antibody prevalence in diverse populations.

Amer. J. Dis. Child. 103 242 (1962)

- 19) BLAKE, F.G. and TRASK, J.D.:

Studies on measles. I. Susceptibility of monkeys to the virus of measles.

J. Exp. Med. 33 385 (1921)

- 20) BLINKHOFF, R.C.:

Gamma-M- and Gamma-G-Antibodies in mice: The response to S. Adelaide and the effect of splenectomy.

J. Immunol. 97 732 (1966)

- 21) BLOCK, A. and MASSRY, S.:

Poliomyelitis following recent measles.

Pediat. 31 929 (1963)

- 22) BLUMBERG, R.W., CASSADY, H.A.:

Effect of measles on the nephrotic syndrome.

Amer. J. Dis. Child. 73 151 (1947)

- 23) BLUMENTHAL, G. und GILLERT, K.E.:

Über die Entwicklung der Blutgruppe A und ihrer Untergruppen.

Naturwiss. 39 309 (1952)

- 24) BONIN, O.:

Über die Immunisierung gegen Masern.

Dtsch. med. Wschr. 88 992-1000 (1963)

- 25) BONIN, O.:

Grundlagen der Masernschutzimpfung.

Mtschr. Kinderheilk. 113 150 (1965)

- 26) BORRMAN, K.E., DODD, B.E. and MOLLISON, P.L.:

The incidence of haemolytic disease of the foetus in different families.

J. Path. Bact. 57 157 (1945)

- 27) BOORMAN, K.E., DODD, B.E. and TRINICK, R.H.:

Haemolytic disease of the newborn due to Anti-A antibodies.

Lancet 1 1088 (1949)

- 28) BRAMBELL, E.W.R., HEMMINGS, W.A., HENDERSON, M. and ROWLANDS, W.T.:

The selective admission of antibodies to the foetus by the yolk-sac splanchnopleur in rabbits.

Proc. Roy. Soc. B. 137 239 (1950)

- 29) BRAMBELL, F.W.R., HEMMINGS, W.A. and HENDERSON, M.:

Antibodies and embryos.

University of London, Athlone Press (1951)

- 30) BRAMBELL, F.W.R., HEMMINGS, W.A., OAKLEY, C.L. and PORTER, R.R.:

The relative transmission of the fractions of papain hydrolysed homologous globulin from the uterine cavity to the foetal circulation in the rabbit.

Proc. Roy. Soc. B. 151 478-482 (1960)

- 31) BREINL, F. und HAUROWITZ, F.:

Chemische Untersuchung des Präzipitates aus Hämoglobin und Anti-Hämoglobin-Serum und Bemerkungen über die Natur der Antikörper.

Z. Physiol. Chem. 192 45 (1930)

- 32) BRIDGES, R.A., CONDRIE, R.M., ZAK, S.J. and GOOD, R.A.:

The morphological basis of antibody formation development during the neonatal period.

J. Lab. Clin. med. 53 331 (1959)

- 33) BROWN, G.C. and CARROL, C.J.:

Antibody response of pregnant women to poliomyelitis vaccine and passive transfer to infants.

J. Immunol. 81 389 (1958)

- 34) BRYCE, L.M. and BURNET, F.M.:

Natural immunity to staphylococcal toxin.

J. Path. Bact. 35 183 (1932)

- 35) BURNET, F.M.:

The clonal selection theory of acquired immunity.

Cambridge University Press (1959)

- 36) BURNET, F.M. and FENNER, F.:

The production of antibodies.

Melbourne: Macmillan (1949)

- 37) BURROWS, H.:

Same factors in the localisation of disease in the body.

London (1932)

- 38) CALMAN, R.M. and MURRAY, J.:

Die Übertragung von Antikörpern durch die Placenta.

Endeavour 1-10 27-32 (1942-1951)

- 39) COHEN, S. and MILSTEIN, C.:

Structure and biological properties of Immunglobulins.
Advances in Immunol. 7 1 (1967)

- 40) Conference in Bethesda, 13.9.1967

Measles Virus and Subacute Sklerosing Panencephalitis.
Science 159 451 (1968)

- 41) COONS, A.H. and KAPLAN, M.H.:

Localization of antigen in tissue cells. II. Improvements in
a method for the detection of antigen by means of fluorescent
antibody.

J. Exper. Med. 91 1 (1950)

- 42) COONS, A.H., CREECH, H.J., JONES, R.N. and BERLINER, E.:

The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the
use of fluorescent antibody.

J. Immunol. 45 159 (1942)

- 43) Council on Environmental and Public Health Measles immunization.

J. Amer. med. Ass. 198 (1966)

- 44) CUTCHINS, E.C.:

A comparison of the hemagglutination-inhibition Neutralisation
and complement fixing tests in the assay of antibody to measles.

J. Immunol. 88 778 (1962)

- 45) DANCIS, J., LIND, J. and VARA, P. In VILLEE, C.A. Editor:

The placenta and fetal membranes p.185.

Baltimore, Williams and Wilkins (1960)

- 46) DANCIS, J., LIND, JI, ORATZ, M., SMOLENS, J. and VARA, P.:

Placental transfer of proteins in human gestation.

Amer. J. Obstet. Gynec. 82 167 (1961)

- 47) DeMEIO, J.L.:

Haemagglutination by measles virus.

Virology 13 367 (1961)

- 48) DEUTSCH, H.F. and MORTON, J.I.

Dissociation of human serum macroglobulins.

Science 125 600 (1957)

- 49) DIXON, F.J., TALMAGE, D.W., MAURER, P.H. and DEICHMILLER, M.:

The half-life of homologous Gamma-globulin antibody in several species.

J. Exper. Med. 96 313 (1952)

- 50) EDELMAN, G.M. and GALLY, J.A.:

A modell for the 7S-antibody molecule.

Proc. natn. Acad. Sci. USA 51 846 (1964)

- 51) EDSALL, G.:

Active and passive Immunity of the infant.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 66 32 (1956)

- 52) EHRLICH, P.:

Z. Hyg. 12 183 (1892), zit. nach: Topley and Wilsons's Principles of bacteriology and immunity.

Ed. IV by G.S. WILSON and A.A. MILES

Verl. Edward Arnold, London, 1225 (1955)

53) ENDERS, J.F.:

A consideration of the mechanism of resistance to viral infections based on recent studies of the agents of measles and poliomyelitis.

Trans. Coll. Physicians Philad. 28 68 (1960)

54) ENDERS-RUCKLE, G.:

Comparative studies of monkey and human measles virus strains.

Amer. J. Dis. Child. 103 297 (1962)

55) FAHEY:

Separation of serum antibody activities by anion exchange cellulose chromatography.

Science 131 500-501 (1960)

56) FINK, C.W., MILLER, W.E., DORWARD, B. and LoSPALLUTO, J.:

The formation of macroglobulin antibodies. Studies on neonatal infants and older children.

J. Clin. Inv. 41 1422-1428 (1962)

57) FISCHL, R. und von WUNSCHHEIM, H.:

Über Schutzkörper im Blute des Neugeborenen. Das Verhalten des Blutserums des Neugeborenen gegen Diphtheriebacillen und Diphtheriegift nebst kritischen Bemerkungen zur humoralen Immunitätstheorie.

Zschr. f. Heilk. Wien 16 429 (1895)

58) FISCHMAN, M.:

Antibody formation in vitro.

J. exp. Med. 114 837 (1961)

- 59) FLEISHMAN, J.B., PORTER, R.R. and PRESS, E.M.:

The arrangement of the peptide chains in gamma-globulin.
Biochem. J. 88 220 (1963)

- 60) FRANKLIN, E.C.:

The immuno globulins. Their structure and function and some techniques for their isolation.
Prog. Allerg. 8 58 (1964)

- 61) FRANKLIN, E.C., KUNKEL, H.G.:

Comparative levels of high molecular weight (19S-) Gammaglobulin in maternal and umbilical cord sera.
J. Lab. clin. med. 52 724 (1958)

- 62) FREDA, V.J.:

Placental transfer of antibodies in man.
Amer. J. Obstet. Gynec. 84 1756-1777 (1962)

- 63) FRISCHKNECHT, W. und ULRICH, J.:

Zur Frage der Masernimpfung. (EEG-Befunde nach unkomplizierten Masern).
Praxis (Bern) 51 1305 (1962)

- 64) FUDENBERG, H.H. and KUNKEL H.G.:

Physical properties of the red cell agglutinins in acquired haemolytic anemia.
J. Exp. Med. 106 689 (1957)

- 65) GILLERT, K.E.:

Immunologische Reifung beim Säugling.
Dtsch. med. J. 15 283 (1964)

- 66) GITLIN, D. and MORPHIS, L.G.:

Systems of materno-fetal transport of γ G Immunglobulin in the mouse.

Nature 223 195 (1969)

- 67) GOOD, R.A.:

Clinical and experimental studies on agammaglobulinemia.

J. Lab. Clin. med. 46 174/177 (1955)

- 68) GUDNADOTTIR, M., BLACK, F.L.:

Measles vaccination in adults with and without complicating conditions.

Arch. ges. Virusforsch. 16 521 (1965)

- 69) HABER, E.:

Recovery of antigenic specificity after denaturation and complete reduction of disulfides in a Papain-Fragment of antibody.

Proc. natn. Acad. Sci. USA 52 1099 (1964)

- 70) HALBAN, J. and LANDSTEINER, K.:

Über Unterschiede des foetalen und mütterlichen Blutserums und über eine agglutinations- und fällungshemmende Wirkung des Normalserums.

Münch. med. Wschr. 49 473 (1902)

- 71) HANSON, L.A., HOLM, S.E.:

Precipitating antibodies in human sera from different age groups in colostrum as determined by streptococcal antigens with diffusion in-gel methods.

Acta paediat. Uppsala 50 7 (1961)

72) HATHAWAY, B.M.:

Generalized dissemination of giant cells in lymphoid tissue
in prodromal stage of measles.

Arch. Path. 19 819 (1935)

73) HAUROWITZ, F.:

Cold Spring Harbor Sympos.

Quant. Biol. 32 559 (1967)

74) HAUROWITZ, F.:

Use of Radioisotopes in immunochemical research.

Ergebnisse der Microbiol. 34 1 (1961)

75) HAUROWITZ, F.:

Struktur und Wirkungsweise der Antikörper.

In: Die Naturwissenschaften, 56. Jg. Heft 4
189-194 (1969)

76) HENDRICKSE, R.G., MONTEFIORE, D., SHERMAN, P.M.:

Measles vaccine trials in Ibadan.

Arch. ges. Virusforsch. 16 251 (1965)

77) HENNEBERG, G.:

In: Masernschutzimpfung (Gutachten des Bundesgesundheitsamtes
nach dem Stand vom Oktober 1968)

Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1969

78) HENNEBERG, G. und KÖHLER, H.:

Praktikum der Virusdiagnostik.

Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1961)

- 79) HEREMANS, J.F., HEREMANS, M. Th. and SCHULTZE, H.E.:

Isolation and description of a few properties of the β_2 -A-Globulin of human serum.

Clin. chim. acta 4 96 (1959)

- 80) HEWITT, L.F. and TODD, E.W.:

The effect of cholesterol and of sera contaminated with bacteria on the haemolysis produced by haemolytic streptococci.

J. Path. Bact. 49 45 (1939)

- 81) HIRSZFELD, L.:

Konstitutionsserologie und Blutgruppenforschung.

Julius Springer Verlag, Berlin (1928)

- 82) HITZIG, W.H.:

Die Plasmaproteine in der klinischen Chemie.

Springer Verlag, Berlin, Göttingen und Heidelberg (1962)

- 84) HOLY, J.:

Der Virusantikörpergehalt bei Frühgeborenen und normalen Neugeborenen.

Zbl. Bact. 177 1-15 (1960)

- 85) HUTH, F.:

Nephrose-Heilungen nach Masern.

Arch. Kinderheilk. 168 178 (1963)

86) JERNE, N.K.:

The natural-selection theory of antibody formation.

Proc. nat. Acad. Sci. (Wash) 41 849 (1955)

87) KABAT, E.A.:

Blood group substances: Their chemistry and Immunochemistry.

New York Academic Press Inc. (1956)

88) KAHLOW, A.:

Masernantikörper bei ausgewählten Personengruppen.

Zbl. Bact. 1. Orig. 201 153 (1966)

89) KAYSER, H.:

Diphtherieantitoxinbestimmungen bei Mutter und Neugeborenem.

Z.klin. Med. 56 17 (1905)

90) KATZ, S.L.:

Frontiers in measles prophylaxis.

N.Y. St. J. Med. 63 377 (1963)

91) KEMPE, Ch. and BENENSON, A.S.:

Vaccinia: passive immunity in newborn infants

I. Placental transmission of antibodies

II. Response to vaccination

J. Pediat. 42 525 (1953)

92) KEMPE, Ch. and FULGINITI, V.A.:

The pathogenesis of measles virus infection.

Arch. ges. Virusforsch. 16 103 (1965)

- 93) KIENITZ, M. und KÜMMEL, J.:

Der Staphylokokken - Antitoxintiter bei Neugeborenen und ihren Müttern.

Z. Immun.-Forsch. 120 53 (1960)

- 94) KÖHLER, W., SCHMIDT, W.:

Das Verhalten des Antistreptolysintiters (AST) während des extra- und intrauterinen Lebens bis zum Ende des ersten Lebensjahres.

Z. Immun.-Forsch. 114 253 (1957)

- 95) KOSHLAND, M.E. and ENGELBERGER, F.M.:

Differences in the amino acid composition of two purified antibodies from the same rabbit.

Proc. natn. Acid. Sci. USA 50 61 (1963)

- 96) KUGEL, R.B.:

Measles in a newborn premature infant.

Amer. J. Dis. Child. 93 306 (1957)

- 97) KUTTNER, A. and RATTNER, B.:

The importance of colostrum to the newborn infant.

Am. J. Dis. Child. 25 413 (1923)

- 98) LANDSTEINER, K.:

Die Spezifität der serologischen Reaktionen.

Springer Verlag, Berlin (1933)

99) LEDERBERG, J.:

Genes and antibodies:

(Do antigens bear instructions for antibody specificity or do they select cell lines that arise by mutation?)

Science 129 1649 (1959)

100) LEMBKE, A.:

Nachweis der Hepatitis epidemica durch Komplementbindungsreaktion.

Das ärztliche Laboratorium 11 227 (1965)

101) LEWIS, Th.:

The bloodvessels of the human skin and their responses.

London 1927

102) LONGSHORE, W.A. Jr., OTA, M.I., HOFFMANN, M.N., FUTIMOTO, F.Y.
and LENNETTE, E.H.:

Transplacental passage of antibody to western equine and St. Louis encephalitis viruses.

Am. J. Trop. Med. 8 424 (1959)

103) LORENZ, E., ROSSIPAL, E.:

Zur Frage der Resistenzverminderung bei Masern.

M Schr. Kinderheilk. 113 161 (1965)

104) MCGREGOR, I.A.:

Measles and child mortality in the Gambia.

W. Afr. med. J. 8 251 (1964)

- 105) MELLMAN, W.J., WETTON, R.:

Depression of the tuberculin reaction by attenuated measles virus vaccine.

J. Lab. clin. Med. 61 453 (1963)

- 106) MILLER, D.L.:

Frequency of complications of measles. Report on a national inquiry by the Public Health Lab. Service with the Society of Medical Officers of Health.

Brit. med. J. 2 75-78 (1964)

- 107) MITCHISON, N.A.:

Induction of immunological paralysis in two zones of dosage.

Proc. Roy. Soc. B 161 275 (1965)

- 108) MITUS, A., ENDERS, J.F., CRAIG, J.M., HOLLOWAY, A.:

Persistence of measles virus and depression of antibody formation in patients with giant-cell pneumonia after measles.

New Engl. J. Med. 261 882 (1959)

- 109) MORLEY, I.C., MARTIN, W.J., ALLEN, I.:

Masern in Westafrika.

W. Afr. med. J. 26 24 (1967)

- 110) de MURALT, G.:

Die Serumproteine bei der schwangeren Frau.

In: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin.

W.W. HITZIG, Springer Verl. Berlin, Göttingen, Heidelberg 98 (1963)

- 111) de MURALT, G., GUGLER, E., ROULET, D.L.:

Le passage des globulines immunes de la mère à l'enfant.

Bulletin Schweiz. Akad. med. Wiss. 17 245 (1961)

- 112) de MURALT, G.:

La maturation de l'immunité humorale chez l'homme.

Basel, Benno Schwabe (1962)

- 113) MUSSER, S.J. and UNDERWOOD, G.E.:

Studies on measles virus. II. Physical properties and inactivation studies of measles virus.

J. Immunol. 85 292 (1960)

- 114) NOELKEN, M.E., NELSON, Ch.A., BUCKLEY, C.E. and TANFORD, Ch.:

Gross conformation of rabbit 7S-Gamma-Immunglobulin and its papain-cleaved fragments.

J. biol. Chem. 240 218 (1965)

- 115) NORBY, E.C., MAGNUSSON, FALKSVEDEN, L.G.; GRÖNBERG, M.:

Separation of measles virus components by equilibrium centrifugation in CsCl Gradients.

Arch. ges. Virusforsch. 14 462-473 (1964)

- 116) NORBY, E.C.J.:

Haemagglutination by measles virus. IV. A simple procedure for production of high potency antigen for haemagglutination-inhibition (HI) tests.

Proc. Soc. Exp. Biol. 111 814 (1962)

- 117) NORBY, E.C.J.:

Haemagglutination by measles virus.

II. Properties of the haemagglutinin and of the receptors on the erythrocytes.

Arch. ges. Virusforsch. 12 164 (1962)

- 118) NORBY, E.C.J.:

Haemagglutination by measles virus. I. The production of haemagglutinin in tissue culture and the influence of different conditions on the haemagglutinating system.

Arch. ges. Virusforsch. 12 153 (1962)

- 119) OBERMAN, J.W., GREGORY, K.O., BURKE, F.G., ROSS, S. and RICE, E.C.:

Electrophoretic analysis of serum proteins in infants and children (normal values from birth to adolescence).

The New England Journal of medicine,
Washington D.C. 255 743-750 (1956)

- 120) OSBORN, J.J., DANCIS, J. and ROSENBERG, B.V.:

Studies of the immunology of the newborn infant.

Pediatrics 10 450 (1952)

- 121) OUDIN, J.:

The genetic control of immunoglobulin synthesis.

Proc. Roy. Soc. B 166 207 (1967)

- 122) PACKER, A.D.:

The influence of maternal measles on the unborn child.

Med. J. Aust. 1 835 (1950)

123) PAGE, E.W.:

Transfer of D- and L-Histidine across the human placenta.
Amer. J. Obstet. Gynec. 73 589 (1957)

124) PAULING, L.:

A theory of the structure and process of formation of
antibodies.

J. Am. Chem. Soc. 62 2643 (1940)

125) PERIÈS, J.R., CHANY, C.:

Activité hémagglutinante et hemolytique du virus morbillieux.
Compt. rend. Acad. Sci. 251 820 (1960)

126) PETTE, E., KUWERT, E.:

Evaluation of multiple sclerosis sera against measles antigen
in the complement fixation test.

Arch. ges. Virusforsch. 16 141 (1965)

127) POLAYES, S.H., LEDERER, M. and WIENER, A.S.:

Studies in Isohaemagglutination.

J. Immunol. 17 545 (1928)

128) PORTER, R.R.:

The hydrolysis of rabbit Gamma-globulin and antibodies with
crystalline papain.

Bioch. J. 73 119 (1959)

129) PORTER, R.R.:

In: Protein Structure and Function Brookhaven Symposia in
Biology No 13 June 6 - 8 1960.

Associated Universities Inc. pp 203-209

130) PUTNAM, F.W.:

Gamma-globulin and antibodies.

The plasma proteins Vol. 1 p 241

Academic Press New York and London (1960)

131) REGAN, J.C.:

Measles in therapeutics of infancy and childhood.

J.A. Davis and Co; Philadelphia (1947)

132) REY, M., BAYLET, R., DIOP MAR, I., CANTRELLE, P.:

Vaccination contre la rougeole en milieu coutumier sénégalais
par le vaccin vivavt atténue Edmonston B.

Arch. ges. Virusforsch. 16 260 (1965)

133) RISTORI, C., BOCCARDO, H., BORGONO, J.M., MIRANDA, M.:

Mass vaccination against measles in Chile with the Enders live
vaccine.

Arch. ges. Virusforsch. 16 246 (1965)

134) ROSEN, L.:

A haemagglutination-inhibition technique for typing Adenovirus.

Am. Journal Hyg. 71 120-128 (1960)

135) ROSENFELD, R.E.:

Analysis of 1480 cord blood specimens with special reference
to the direct Antiglobulin test and to the Group O mother.

Blood 10 17 (1955)

136) ROST, H. und SIEVERT, C.:

Die Wirkung der Placentaschranke bei Periston-Infusionen.

Zbl. Gynäk. 77 415 (1955)

- 137) ROULET, D.L.A. und de MURALT, G.:

Antigenanalytische Untersuchungen an Fruchtwasser- und Meconiumproteinen. (Beiträge zur Frage der Immunglobulinübertragung von der Mutter zum Kind).

Sonderabdruck aus der Schweiz. med. Wschr.

91. Jg. 2 74 (1961)

- 138) ROWE, D.S. and FAHEY, J.L.:

New class of human Immunglobulin. II. Normal serum IgD.

J. Exp. Med. 121 185-199 (1965)

- 139) RUCKLE and ROGERS:

Studies with measles virus. Isolation of virus and immunologic studies in persons who have had the natural disease.

J. Immunol. 78 341 (1957)

- 140) SCHWICK, G. and SCHULTZE, H.E.:

Protides of the biological fluids.

^{8th} Colloquium Bruges p 162 (1960)

Amsterdam, Elsevier (1961)

- 141) SCHUBART, U.:

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Anergie bei Masern.

Diss. Berlin 1968

- 142) SMITH, G.T.:

A survey of measles antibodies in different populations.

J. Hyg. 62 45-51 (1964)

- 143) SMITH, R.T.:

Ciba foundation: Symposium on cellular aspects of immunity
p 348 Churchill, London (1960)

- 144) STEIGMANN, A.J. and LIPTON, M.M.:

Neonatal immunity. II. Poliocidal effects of human amniotic fluids.

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 99 576 (1958)

- 145) STÜCK, B. und SILOMON, R.:

Vergleichende Untersuchungen zum Antistreptolysingehalt im Serum von Müttern in der Schwangerschaft und bei der Geburt sowie von ihren Neugeborenen.

Mschr. Kinderheilk. 108 8 (1960)

- 146) TANEJA, P.N., GHAI, Om P. and BHAKOO, O.N.:

Importance of measles to India.

Amer. J. Dis. Child. 103 226-233 (1962)

- 147) TERRY, L.L.:

Opening remarks.

Amer. J. Dis. Child. 103 217-218 (1962)

- 148) TISCHER, I. und PETERS, D.:

Methode zur Bestimmung des Sialinsäuregehaltes von Erythrocyten und haemoglobinhaltigen wässerigen Sialinsäurelösungen.

Zbl. Bakt. I Orig. 195 408 (1965)

- 149) TISCHER, I.:

Haemagglutination und Haemagglutinationshemmteste mit Masernvirus unter Verwendung RDE-behandelter Affenerythrocyten.

Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 204 466-476 (1967)

- 150) TOGO, Y.:

Haemagglutination-inhibition test in the study of measles immunity

Am. J. Hyg. 79 250 (1964)

- 151) USATEGUI-GOMEZ and STEARNS, S.:

Comparative study of the Rh-D Antibody titres of amniotic fluids and corresponding maternal sera in Rh-D sensitized pregnancies.

Nature 221 82 (1969)

- 152) VALENTINE, R.C. and GREENE, N.M.:

Election microscopy of an Antibody-Hapten-Complex.

J. molec. Biol. 27 615 (1967)

- 153) VALQUIST, B.:

Response of infants to diphtheria immunisation.

Lancet 1 16 (1949)

- 154) WATERSON, A.P.:

Measles virus.

Arch. ges. Virusforsch. 16 57 (1965)

- 155) WATERSON, A.P., CRUICKSHANK, J.G., LAURENCE G.D. and KANAREK, A.D.:

The nature of measles virus.

Virology 15 379 (1961)

- 156) WHITNEY, Ph. L. and TANFORD, Ch.:

Recovery of specific activity after complete unfolding and reduction of an antibody fragment.

Proc. natn. Acad. Sci. USA 53 524 (1965)

- 157) WILSON, G.S.:

Measles as a universal disease.

Amer. J. Dis. Child. 103 219 (1962)

158) WORLD HEALTH ORGANIZATION TECHNICAL REPORT SERIES.

Expert Committee on respiratory virus diseases

First Report No. 170 (1959)

159) WORLD HEALTH ORGANIZATION TECHNICAL REPORT SERIES.

Measles vaccines No. 263 (1963)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. Karl-Ernst Gillert für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit meinen Dank aussprechen.

Frau Erika Rudolph, Fräulein Birgit Schierandt und Fräulein Ursula Tolki, alle M.T.A. am Robert-Koch-Institut Berlin, danke ich für ihre Hilfsbereitschaft, mit der sie die Durchführung der Experimente wesentlich erleichterten.

Für die Korrektur des Manuskripts danke ich Fräulein Studienreferendarin Ingrid v. der Felsen.

Lebenslauf

Am 4.11.1940 wurde ich, Jacob Kenneth Kwakye-Mafo als ältester Sohn des Gyaasehene von Awisa, Opanyin Kwabena Mafo und seiner Ehefrau Mary, geb. Boatemaa, in Awisa, Ghana geboren.

Nach Vollendung des 6. Lebensjahres besuchte ich 8 Jahre lang die Grundschule, danach von 1954 bis 1958 eine Oberschule, das Abuakwa State College in Kibi, Ghana, an der ich 1958 die Abschlußprüfung (Cambridge School Certificate Examination) bestand.

Nach der Oberschule besuchte ich von 1959 bis 1960 das College, die Opoku Ware High School in Kumasi, Ghana. Dort legte ich 1960 das Vorphysikum (Cambridge High School Certificate Examination) mit dem Prädikat "sehr gut" ab.

1961 war ich einige Monate als Lehrer für Physik und Chemie an einer Oberschule (Normal Technical College, Koforidua, Ghana) tätig.

Im Dezember 1962 kam ich nach Berlin West, wo ich vom Sommersemester 1963 bis zum Sommersemester 1968 an der Freien Universität Berlin Medizin studierte. Im Oktober 1964 legte ich das Physikum ab, im September 1968 das medizinische Staatsexamen, jeweils mit dem Prädikat "gut".

Vom November 1968 bis August 1969 war ich Medizinal-Assistent im Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin-Wedding, auf der II. Inneren (Infektions-) Abteilung und auf der chirurgischen Abteilung. Zum 1.10.1969 wechselte ich an die Städtische Frauenklinik am Mariendorfer Weg, wo ich auf der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung mit dem 31.1.1970 meine Medizinalassistentenzeit beendete. Seit Anfang Februar 1970 arbeite ich dort als Assistenzarzt.

